

**UNTERSUCHUNGEN ZUR FUNKTION
DES GASTROINTESTINALTRAKTS BEI DER
REGULATION DER NAHRUNGSAufNAHME**

Monika Baier

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551912_0025

Aus dem Institut für Physiologie, Physiologische
Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker
Angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. E. Scharrer

Untersuchungen zur Funktion des Gastrointestinaltrakt
bei der Regulation der Nahrungsaufnahme

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von

Monika Baier

aus

München

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent:	Prof. Dr. E. Scharrer
Korreferent:	Prof. Dr. K. Tempel

Tag der Promotion: 27. Juli 1979



Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Literatur</u>	2 - 14
1. Die Rolle des ZNS bei der Regulation der Futteraufnahme	2 - 3
2. Die Rolle des Verdauungskanal bei der Regulation der Futteraufnahme	3 - 14
a) Die Rolle des prägastralen Bereichs bei der Regulation der Futteraufnahme	3 - 4
b) Die Rolle des Magens bei der Regulation der Futteraufnahme	4 - 7
c) Die Rolle des Dünndarms bei der Regulation der Futteraufnahme	7 - 14
<u>Methodischer Teil</u>	15 - 18
1. Tiermaterial	15
2. Aufstallung	15
3. Fütterung	15
4. Vorversuche	15
5. Versuchsreihe I und II	16 - 17
6. Versuchsreihe III	17 - 18
<u>Tabellen</u>	19 - 20
<u>Ergebnisse</u>	21 - 52
Versuchsreihe I	21 - 27
Bestimmung der ^{14}C -Aktivität des Magen- und Dünndarminhalts nach Verabreichung von 4ml mit ^{14}C -Glucose markierter 50%iger Glucoselösung	
Versuchsreihe II	27 - 45
Bestimmung der ^{14}C -Aktivität des Magen- und Dünndarminhalts nach Verabreichung von 2g der mit ^{14}C -Stärke markierten HK-Diät	
Versuchsreihe III	45 - 52
1) Auswirkung einer intravenösen Glucoseinfusion auf die Entleerung einer HF-Mahlzeit aus dem Magen	45 - 48
2) Auswirkung einer intravenösen Glucoseinfusion auf die Entleerung einer HK-Mahlzeit aus dem Magen	48 - 52
<u>Diskussion</u>	53 - 57
<u>Zusammenfassung</u>	58 - 59
<u>Abstract</u>	60
<u>Literaturverzeichnis</u>	61 - 72

Einleitung

=====

Sowohl der Mensch als auch das Tier sind in der Lage, die Nahrungsaufnahme der Energieabgabe anzupassen, so daß das Körpergewicht unter den verschiedensten Umweltbedingungen innerhalb bestimmter Grenzen konstant gehalten werden kann. Es muß somit ein Regulationsmechanismus vorhanden sein, der dieses Energiegleichgewicht aufrecht erhält. Zwingt man Ratten durch tägliche Insulininjektionen zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme, so resultiert daraus eine Zunahme des Fettdepots und somit des Körpergewichts (44, 24). Diese Phase der Hyperphagie wird nach Beendigung der Insulininjektionen durch eine aphagische bzw. hypophagische Periode abgelöst, in der das Körpergewicht wieder auf den ursprünglichen Wert eingestellt wird. Können die Tiere im umgekehrten Fall nur einen Bruchteil der benötigten Energie über einen bestimmten Zeitraum hinweg aufnehmen, so verlieren sie an Gewicht. Bei einer anschließenden ad libitum Fütterung wird durch einen vorübergehenden Anstieg der Futteraufnahme das Ausgangsgewicht wieder erreicht (101, 41, 120, 77). Da die Anwesenheit von Nährstoffen im Gastrointestinaltrakt Sättigung induziert (40, 102), könnte die Geschwindigkeit des Nährstoffübertritts aus dem Gastrointestinaltrakt in die Blutbahn für den Verzehr maßgebend sein. In der vorliegenden Arbeit wurde daher geprüft, ob bei der oben erwähnten kompensatorischen Hyperphagie die Passage von Nährstoffen durch den Gastrointestinaltrakt verändert ist. Außerdem wurde die Wirkung intravenöser Glucose-Infusionen auf die Magenentleerung untersucht, nachdem festgestellt worden war, daß Glucose-Infusionen die Hungerkontraktionen des Magens hemmen (17, 90, 117).

Literatur

=====

Die Rolle des ZNS bei der Regulation der Futteraufnahme

Im ventrolateralen Hypothalamus (VLH) und der Substantia inominata gibt es bestimmte Neuronen, die beim Anblick und Schmecken von Futter ihre Aktivität erhöhen (94). Die Aktivität ist am höchsten beim hungrigen Tier und sinkt mit zunehmender Sättigung. Eine Zerstörung des VLH führt zu Aphagie. Daher wurde dem VLH die Funktion eines Hungerzentrums zugeschrieben (96). Der VLH steht über den N.vagus mit der Peripherie in Verbindung. Eine Reizung des VLH bedingt u.a. eine Steigerung der Motilität und HCl-Sekretion des Magens. Subdiaphragmatische Vagotomie senkt eine vermehrte Futteraufnahme, die durch elektrische Stimulation des VLH hervorgerufen wird, merklich (7). Es existiert wahrscheinlich ein Feedback-Mechanismus zwischen dem VLH und dem Magen, der zumindest teilweise über den N.vagus verläuft.

Eine Zerstörung einer anderen Region im ZNS, dem ventromedialen Hypothalamus (VMH), führt zu Hyperphagie sowie zu einer Zunahme des Körpergewichts (44, 86, 93). Man bezeichnete den VMH deshalb auch als Sättigungszentrum (96). Es wird auch angenommen, daß eine Zerstörung des VMH zur Festsetzung eines neuen Sollwertes für das Körpergewicht führt. Dieser Sollwert wird dann in einer ersten sog. "dynamischen" Phase über eine vermehrte Futteraufnahme erreicht, um anschließend in einer zweiten sog. "statischen" Phase, in der die Energieaufnahme nicht mehr erhöht ist, aufrechterhalten zu werden (44, 68). Auch der VMH steht mit der Peripherie möglicherweise indirekt über den N.vagus in Kontakt. Bei Tieren, die als Folge von VMH-Läsionen an Fettsucht leiden, führt Vagotomie zu einem Rückgang dieser Fettsucht (54, 86). Ebenso kommt es unter diesen Voraussetzungen zu einer verminderten Säureproduktion im Magen in der Zeit zwischen den Mahlzeiten, während Läsionen des VMH ohne Vagotomie zu einem Anstieg der Säureproduktion führen (93). Es ist auch möglich, daß Läsionen des VMH eine verstärkte Vagusaktivität zur Folge haben, die ihrerseits Sekretion und motorische Funktionen des

Gastrointestinaltrakts beeinflusst. Zwischen dem VLH und dem VMH scheint eine nervale Verbindung zu bestehen, denn bei niedriger Aktivität des VLH ist die Aktivität des VMH erhöht und umgekehrt (83).

Neben dem VLH und dem VMH scheinen auch die basolateralen Amygdalekerne, die dem sog. "limbischen" System angehören, eine Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme zu spielen. Möglicherweise sind sie für die mit der Futterwahl zusammenhängenden Lernprozesse wichtig (94, 14). Läsionen des dorsalen Bereichs des zentralen Amygdalekerns führen bei der Ratte zu einer vorübergehenden Aphagie und Adipsie, während Läsionen im Bereich der lateralen Amygdalekerne eine leichte Hyperphagie zur Folge haben (14).

Die Rolle des Verdauungskanals bei der Regulation der Nahrungsaufnahme

Es gibt drei Abschnitte im Verdauungskanal, von denen aus im Zusammenspiel mit dem ZNS die Futteraufnahme mit geregelt wird: den prägastralen, gastralen und intestinalen Bereich.

Die Rolle des prägastralen Bereichs für die Regulation der Nahrungsaufnahme

Anwesenheit von Nahrung in Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus regt normalerweise den Appetit an (109). Allerdings scheinen diese oropharyngealen Stimuli auch für das Zustandekommen einer vollständigen Sättigung erforderlich zu sein (56, 70, 82), auch wenn teilweise vor einer Überbewertung ihres Einflusses gewarnt wird (79, 130). Neben dem Kalorienbedarf dürfte es auch einen geschmacklichen Bedarf (55, 18, 33) geben.

Unterwirft man Ratten mit Hilfe von Magen fisteln einer Scheinfütterung und infundiert zu Beginn oder gleichzeitig mit der Scheinfütterung Nährstoffe in den Dünndarm, so hört die Futteraufnahme auf, und die Tiere zeigen das für die Sättigung typische Verhalten. Die Bedeutung der oropharyn-

gealen Stimuli für diese vollständige Sättigung ergibt sich daraus, daß eine Infusion sechs oder zwölf Minuten vor Beginn der Scheinfütterung die Nahrungsaufnahme unbeeinflusst ließ (4). Bei einer ausschließlich intragastralen Fütterung, die von den Tieren selbst ausgelöst werden konnte, war die Energieaufnahme reduziert (111). Ratten, welche die normalerweise verzehrte Nahrungsmenge über Magen fisteln erhielten, stellten die Futteraufnahme in keinem Fall ganz ein (82, 89). Ähnliche Beobachtungen wurden bei Hunden und Menschen gemacht (57, 126). Die Wirkungsweise der oropharyngealen Stimuli ist nicht eindeutig geklärt. Man spricht ihnen unter anderem, wie bereits erwähnt, ein positives sensorisches Feedback bei der Futteraufnahme zu, wobei die Beteiligung von Chemorezeptoren erwogen wird (26, 111). Möglicherweise basiert die orale Kontrolle des Verzehrs zusätzlich auf einer leichten Aversion gegenüber dem Futter, die sich am Ende der Mahlzeit einstellt.

Die Rolle des Magens bei der Regulation der Futteraufnahme

Sowohl der Beginn als auch die Beendigung der Nahrungsaufnahme werden vom Füllungsgrad des Magens beeinflusst. Intragastrale Infusionen von Nährstoffen senken die Futteraufnahme sofort. Da diese Regulation sehr schnell erfolgt, dürfte zumindest ein Teil der verantwortlichen Rezeptoren im Magen liegen (80, 123). Eine Entfernung des Mageninhalts bringt umgekehrt ein schnelleres Wiedereinsetzen der Futteraufnahme mit sich (112).

Versuche sowohl an neugeborenen als auch an erwachsenen Tieren zeigten, daß eine vermehrte Füllung und damit eine vermehrte Dehnung des Magens einen Rückgang der Nahrungsaufnahme zur Folge hat (47, 46, 115). Es gab keinen Unterschied in der Sättigungswirkung einer intragastral verabreichten 5,3%igen Glucoselösung und demselben Volumen Wasser, nur daß der Effekt im Falle des Wassers entsprechend der schnelleren Entleerung aus dem Magen auch rascher nachließ (30, 115).

Eine Magendehnung mittels eines aufblasbaren Ballons hatte ebenfalls eine Abnahme der Futteraufnahme als Konsequenz. Allerdings scheint hier neben der Magendehnung auch ein Gefühl des Unwohlseins als auslösender Faktor beteiligt zu sein (80). Das verbindende Glied zum Hypothalamus sind bei der Magendehnung afferente Fasern des Vagus (84, 112). Bei einer Dehnung des Magens mit Hilfe eines Ballons kommt es zu einem Frequenzanstieg von Aktionspotentialen im VMH und einem Frequenzabfall im VLH, wobei nicht geklärt ist, ob die Aktivität des VLH direkt oder über den VMH gesteuert wird (2, 105). Dehnungsrate und Impulsfrequenz im Bereich des VMH waren einander proportional. Die Dehnungsrezeptoren, die in der glatten Muskulatur des Magens und hier besonders im Bereich des Pylorus liegen, scheinen für die rasche Stillung des Hungers mit verantwortlich zu sein (27, 84, 92).

Da die Magenmotilität z.T. durch efferente Vagusfasern gesteuert wird (84, 116, 114), und eine starke Motilität des Magens (Hungerkontraktionen) beim Menschen mit Hungerempfindungen korreliert war, kommt den afferenten Vagusfasern möglicherweise eine Bedeutung beim Zustandekommen des Hungers zu (21, 90, 119). Allerdings gibt es auch Befunde, die gegen diese Zusammenhänge sprechen (11). Insulininjektionen führen beim Hund zu einem Anstieg der Hungerkontraktionen bis hin zum vollständigen Tetanus, der durch Glucoseinjektionen wieder rückgängig gemacht werden kann (17, 119). Hypertone Kochsalz- und Lactoselösungen zeigen keine Wirkung. Von mehreren Autoren wurde festgestellt, daß Glukagoninjektionen, die eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels und der arteriovenösen Glucosedifferenz zur Folge hatten, die Kontraktionen des Magens stoppen (105, 117). Nachdem während der Hungerperistaltik die Aktionspotentialfrequenz im VMH sehr niedrig ist, muß man annehmen, daß bestimmte Zellen des VMH auf die oben erwähnten metabolischen Veränderungen ansprechen (105).

Der VLH ist hierbei unbeteiligt. Bei einer Zerstörung des VMH nimmt zudem der inhibitorische Einfluß des Glukagons auf die Magenkontraktionen stark ab (75). Im Gegensatz dazu reduzieren Adrenalininjektionen, die ebenfalls zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen, die Kontraktionen des Magens auch nach Zerstörung des VMH.

Neben dem metabolischen Einfluß auf die Hungerkontraktionen gibt es auch noch einen lokalen vom Darm her. Anwesenheit von Nährstoffen im Dünndarm vermindert die Hungerkontraktionen. Als Ursache kommt die Freisetzung von Entero-gastron, Sekretin oder Cholezystokinin (CCK) in Frage. Alle drei haben einen hemmenden Einfluss auf die Magenmotorik (23, 97, 90).

Bei einer Störung des Kontrollmechanismus für die Futteraufnahme kommt es auch zu einer Änderung in der HCl-Produktion im Magen. Eine Zerstörung des VMH führt zu einem Anstieg der Säureproduktion und der Pepsinsekretion in der Phase zwischen den Mahlzeiten (93). Bei Vagotomie sinkt diese Hypersekretion bei Tieren mit VMH-Läsionen. Es geht jedoch auch die normale Säureproduktion bei intakten Tieren zurück (12, 86). Ebenso fällt der stimulierende Einfluss des Insulins auf die Magenacidität nach Vagotomie weg (65).

Vom Darm her steuern Sekretin und CCK die Magensäureproduktion. Sie hemmen die durch Pentagastrin bzw. Histamin bewirkte Magensäureproduktion. Es ist allerdings nicht geklärt, ob die physiologischerweise ausgeschütteten Hormonmengen für diesen Effekt ausreichend sind (23). Unklarheiten bestehen noch über die Rolle einer Änderung der HCl-Sekretion des Magens bei der Regulation der Futteraufnahme. Intragastrale Säureinfusionen hatten beispielsweise keine Auswirkung auf den Verzehr (66).

Füttert man Ratten eine Diät, bei der hochmolekulare Kohlenhydrate durch niedermolekulare ersetzt wurden, so wird bedingt durch die hohe Osmolarität des Mageninhalts, Wasser in den Magen gezogen. Das Volumen des Mageninhalts steigt an, und die Futteraufnahme sinkt (42). Dieselbe Beobachtung kann man bei Füllung des Magens mit hypertonen Lösungen machen, während isotone Lösun-

gen keinen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme hatten (78). Durch den Übertritt von Wasser in den Magen kommt es zu einer Dehydratation des Organismus und zu einer vermehrten Magendehnung. Dies führt zu einer Abnahme der Futteraufnahme (103). Vagotomie beeinträchtigt diesen Effekt nicht. Die Information muss also entweder humoral oder neural über den Splanchnikus vom Magendarmtrakt zum ZNS weitergegeben werden (113).

Die Rolle des Dünndarms bei der Regulation der Futteraufnahme

Wie die Ergebnisse verschiedener Autoren beweisen, kommt neben den oropharyngealen Stimuli und dem Magen auch dem Dünndarm eine wesentliche Funktion bei der Kontrolle der Futteraufnahme zu. Dies geht so weit, dass der Ausdruck "intestinale Sättigung" geprägt wurde (31, 71, 108).

Infundiert man Ratten eine 30%ige Glucoselösung oder eine kalorisch äquivalente Ölmenge 24 Stunden lang in das Duodenum oder obere Jejunum, so wird die Mahlzeitengröße, nahezu den zugeführten Kalorien entsprechend, reduziert, während die Mahlzeitenfrequenz gleich bleibt (39).

Der hemmende Einfluß der Glucoselösung ist allerdings von der zugeführten Menge und dem Geschmack des angebotenen Futters abhängig (19, 20, 91). Auch der metabolische Zustand des Tieres beeinflusst die Wirkung (35). Glucoseinfusionen in die Pfortader oder die Jugularvene wirkten sich in den meisten Fällen nicht auf die Futteraufnahme aus (1, 91, 95, 125). Dies deutet darauf hin, daß Rezeptoren im Dünndarm vorhanden sind, die auf dem Weg eines negativen Feedbacks die Futteraufnahme kontrollieren und möglicherweise nur so viel Futter in den Darm eintreten lassen, wie er in der Lage ist, zu verdauen und zu absorbieren. Die normale Magenentleerrungsrate liegt weit unter der maximal möglichen (50, 121). Die von den Rezeptoren ausgehende Hemmung wird durch verschiedene Faktoren, wie Volumen, Osmolarität, chemische und nutritive Eigenschaften des Darminhalts ausgelöst (31, 39, 113).

Die Dünndarmrezeptoren nehmen an der Regulation der Nahrungsaufnahme möglicherweise hauptsächlich über ihren inhibitorischen Einfluß auf die Magenentleerung teil (48). Dagegen sprechen allerdings die Befunde von Lepkovsky, der mit sog. "Cross-Over" Ratten arbeitete. In diesem Fall wird der Pylorus der einen Ratte mit dem proximalen Duodenum des Partners verbunden. Wenn eine Ratte mit der Futteraufnahme begann, gelangten die Ingesta in den Dünndarm des Partners. Dieser nahm als Folge davon trotz des leer bleibenden Magens kein Futter zu sich, während die fressende Ratte, deren Dünndarm ständig leer blieb, die Futteraufnahme nicht einstellte. Es dürfte also auch Signale geben, die durch die Anwesenheit von Nährstoffen im Dünndarm ausgelöst werden und unabhängig vom Füllungsgrad des Magens die Futteraufnahme regulieren (67, 69). Auch direkt in das Duodenum eingebrachte Nährstoffe hatten eine entsprechende Wirkung. Dies war auch dann noch der Fall, wenn die in den Magen eingebrachten Nährstoffe durch eine Magenfistel wieder abgeleitet wurden und den übrigen Dünndarm nicht passierten (71).

Bevor auf die einzelnen Rezeptoren näher eingegangen wird, kurz etwas zum Verlauf und zur Beeinflussbarkeit der Magenentleerung. Normalerweise ist die Magenentleerungsrate von Tag zu Tag recht konstant (107). Beobachtet man, wie eine flüssige Mahlzeit vom Magen in den Dünndarm übertritt, indem man z.B. eine Mahlzeit mit radioaktiven, nicht resorbierbaren Verbindungen markiert, so ergibt sich für die Magenentleerung eine exponentielle Kurve (52, 85, 15). Bringt man das Volumen des Mageninhalts in Beziehung mit der pro Minute aus dem Magen entleerten Mahlzeitenmenge, so findet man eine lineare Funktion. Mahlzeiten verschiedener Größe verlassen den Magen somit in der gleichen Zeit (52). Je größer also das ursprüngliche Volumen ist, desto höher ist die Entleerungsrate zu Beginn (51). Neben dem Volumen verändert auch die energetische Dichte der Test-

mahlzeit die Magenentleerungsrate. Eine höhere Nährstoffdichte (kcal/ml) führte zu einer Verringerung des pro Zeiteinheit entleerten Volumens (53). Diese Verzögerung ist jedoch nicht so gross, daß bei grösserer energetischer Dichte der Nahrung nicht doch insgesamt pro Zeiteinheit mehr Kalorien in den Dünndarm gelangen. Gesunde Frauen, die eine energetisch dichte Mahlzeit zu sich nahmen, hatten schneller einen leeren Magen als Vergleichspersonen, die eine grössere, jedoch isokalorische Mahlzeit bekamen. Schwerere Frauen bevorzugten zudem unbewusst die energetisch dichtere Nahrung (49). Eine positive Korrelation zwischen dem Körpergewicht der Versuchspersonen und der Energie, die in den ersten 80 Minuten nach Beginn der Mahlzeit vom Magen in den Darm gelangte, stellte Johansson fest (61). Sie schließt daraus: je schwerer ein Individuum ist, desto mehr an Nährstoffen ist im Dünndarm nötig, um die Magenentleerung zu hemmen.

Ein Wechsel von einer kohlenhydratreichen auf eine proteireiche oder von einer fettreichen auf eine kohlenhydratreiche Diät ist bei Ratten ebenfalls mit einer vorübergehenden Verlangsamung der Magenentleerung sowie mit einem Rückgang der Futteraufnahme verbunden (102). Die Rezeptoren, die die Magenentleerung kontrollieren, sind beim Hund in den ersten 50 cm, beim Menschen in den ersten 70 cm des Duodenums lokalisiert (60, 104). Die Magenentleerung ist für verschiedene Bestandteile der Nahrung unterschiedlich. So haben Fette in den normalerweise in der Nahrung vorkommenden Konzentrationen die stärkste, H^+ -Ionen die schwächste inhibitorische Wirkung auf die Entleerung. Dazwischen liegen mit abnehmendem Einfluß Fettsäuren, Peptide, Aminosäuren, einfache Zucker- und Oligosaccharide (121).

Wie schon erwähnt, unterliegen Kohlenhydrate einem schnelleren Transport aus dem Magen als Fette (59, 104). Gibt man zu einer Diät Glucose, Dextrine oder Saccharose dazu, so er-

folgt die Entleerung von Glucose am schnellsten (42). Bei einem Vergleich des Übertritts von feingemahlenem Glucosemonohydrat, wasserfreier, kristalliner Glucose und Stärke vom Magen in den Darm zeigte sich, daß die Entleerungsrate in der genannten Reihenfolge abnimmt (124). Wird einer Mahlzeit, die aus Protein, Polyäthylenglykoll, Wasser und Fett bestand, 10%ige Glucoselösung zugefügt, so wurde die Glucose in den ersten 20 Minuten aus dem Magen entleert, während die anderen Komponenten den Magen langsamer verließen (59). Neben den Säure- und Chemorezeptoren des Dünndarms scheinen auch noch intestinale Osmorezeptoren bei Magenentleerung und intestinaler Sättigung eine Rolle zu spielen (9, 31). Gelangt hypertoner Mageninhalt in den Dünndarm, so hemmt ein enterogastraler Reflex die Magenentleerung. In der Zwischenzeit wird Wasser in den Darm gezogen, um die Isotonizität wieder herzustellen. Die Empfindlichkeit des Intestinums gegenüber den osmotischen Stimuli ist sehr viel höher als die des Magens (129). Je höher der osmotische Druck einer Lösung ist, desto stärker ist die Bremswirkung auf die Magenentleerung, wobei äquiosmolare Glucose- und Kaliumchloridlösungen den gleichen Effekt hatten (8).

Die Osmorezeptoren werden unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich von Kohlenhydraten bzw. deren Verdauungsprodukten erregt. Steigende molare Konzentrationen von Aminosäuren brachten zwar unabhängig vom Molekulargewicht auch eine zunehmende Hemmung der Entleerung mit sich, dennoch dürften Proteine und ihre Abbauprodukte im Dünndarm normalerweise kaum eine ausreichende Konzentration für die Erregung der Osmorezeptoren erreichen (122). Disaccharide rufen eine Verlangsamung der Magenentleerung hervor. Der Wirkungsgrad entsprach hierbei der Stimulation der Osmorezeptoren im Dünndarm nach einer Hydrolyse der Disaccharide, d.h. Maltose, Saccharose und Lactose waren

je Mol zweimal so wirksam wie die Monosaccharide (32). Die Osmorezeptoren scheinen in enger funktioneller Verbindung mit den Disaccharidasen des Darmepithels zu stehen. Auch Stärke muß erst durch die Pankreasamylase hydrolysiert werden, bevor der postpylorische Osmorezeptor erregt werden kann (8). Bei Patienten, die keine Amylase oder Lactase besaßen, wurden Stärke und Lactose auch schneller aus dem Magen entleert (72). Eine intestinale Dehnung analog der Magen- dehnung ist wahrscheinlich bei der Regulation der Futter- aufnahme ebenfalls beteiligt (6). So führte eine Füllung des Darms mit nicht nährstoffhaltigem Material eine halbe Stunde vor Futteraufnahme zu geringeren Mahlzeitengrößen (43). Die Dehnung des Darms bringt eine Entladung afferen- ter Fasern des Cervicalvagus bzw. von Mesenterialnerven mit sich (28, 106). Die Bedeutung dieser Mechanorezeptoren dürfte allerdings hinter der der spezifischen Säure-, Chemo- und Osmorezeptoren liegen.

Das Vorhandensein dieser Rezeptoren ist unbestritten. Es stellt sich aber die Frage, wie die Informationsvermittlung zum ZNS vor sich geht. Zwei Wege bieten sich hierfür an: der neurale und der humorale Weg. Eine Beteiligung des Nervensystems, insbesondere des Vagus, zeigt sich darin, daß eine Perfusion des Darmlumens mit Glucose- oder Amino- säurenlösung mit einer Zunahme der Aktionspotentialfrequenz in den afferenten Fasern des Vagus verbunden ist (106). Dasselbe kann man auch bei einer pH-Änderung im Darm feststellen (27). Subdiaphragmatische Vagotomie hebt die hemmende Wirkung intraduodenaler Glucoseinfusionen auf die Futteraufnahme auf, wogegen dies für den hemmenden Ein- fluß von Protein und Fett auf den Verzehr nicht zutrifft. Nach Vagotomie erfolgt zudem die Magenentleerung verlang- samt (104). Atropingaben reduzieren ebenfalls die Magen- entleerung (88). Offensichtlich vermitteln afferente Fa- sern des Vagus Informationen aus dem Darm an das ZNS, das seinerseits die Futteraufnahme u.a. über eine Beeinflussung der Magenentleerung steuern könnte. Ein möglicher Mechanis-

mus ist hier die Hemmung der Magenmotorik, denn eine Reduzierung des Tonus und der Peristaltik des Magens verringert den für die Nährstoffpassage durch den Pylorus nötigen Druck (121). Ausserdem ist eine schnelle Entleerung mit hoher Antrum- und geringer Duodenumaktivität verbunden, wobei die Entleerungsrate proportional ist zur Antrumaktivität (128).

Eine andere Möglichkeit der Informationsvermittlung zum ZNS sind humorale Faktoren. Blut satter Ratten wurde fastenden Tieren injiziert und führte zu einer 50%igen Reduktion der Futteraufnahme, während im umgekehrten Fall eine gesättigte Ratte, der Blut einer hungernden infundiert worden war, nicht zu einer erneuten Nahrungsaufnahme veranlaßt werden konnte (25). Ein möglicher humoraler Sättigungsfaktor, der beim Übertritt von Nahrung in den Darm frei wird, ist das Cholezystokinin (CCK) (108). Es hat einen stimulierenden Einfluß auf die Gallenblasenkontraktion und die Pankreasenzymsekretion (38, 62). Caerulein ist ein Dekapeptid, das aus der Haut der Kröte *Hyla caerulea* gewonnen wird. Es ist in seinem chemischen Aufbau und seiner pharmakologischen Wirkung dem CCK sehr ähnlich (127). Neben dem Einfluß auf die Sekretion wirkt CCK auch auf die motorische Aktivität bestimmter Gebiete des Verdauungskanal und hemmt die Magenentleerung (23). Die motorische Aktivität des Antrums, die durch steigende Magen-dehnung hervorgerufen wird, geht nach CCK-Gaben zurück, während die Kontraktion des Pylorus zunimmt (22, 34). CCK wirkt hier als Antagonist des Gastrins (5).

Sowohl die Injektionen von CCK bzw. synthetisch hergestelltem COOH-terminalem Oktapeptid von CCK als auch die Freisetzung von CCK nach Verabreichung des CCK-Releasers L-Phenylalanin bewirken eine dosisabhängige Hemmung der Futteraufnahme (36, 37). Gibt man Rhesusaffen bestimmte Aminosäuren, die CCK-Ausschüttung zur Folge haben, so wird die Nahrungsaufnahme ebenfalls eingestellt (110). Die Wirkung des Hormons beschränkt sich nur auf die Aufnahme

fester und flüssiger Nahrung, die Wasseraufnahme bleibt unverändert (10, 81).Caerulein reduziert ebenfalls die Futteraufnahme, ohne die Wasseraufnahme zu beeinflussen. Antin stellte fest, daß CCK das für die Sättigung typische Verhalten bei Ratten hervorruft: Einstellen der Futteraufnahme, Putzen, Herumsuchen und Schlafen (3). Allerdings scheint auch hier ein Zusammenspiel mit prägastralen Stimuli vorhanden zu sein (5). Diese CCK-bedingte Sättigung erfolgt ohne Beteiligung des VMH, denn Tiere mit VMH-Läsionen reduzieren nach vorausgegangener 5-stündiger Fastenperiode die Futteraufnahme nach CCK-Injektion in gleichem Maß wie Tiere ohne Läsionen (64). Bei Caeruleininjektionen blieb die Futteraufnahme bei Tieren mit VMH-Läsionen unverändert, während VLH-Läsionen eine deutliche Verringerung der Futteraufnahme nach Caeruleininjektionen mit sich brachten (116). Umstritten ist noch, ob die bisher verwendeten Dosen von CCK bzw. dem terminalen Oktapeptid eine erlernte Aversion gegen das Futter hervorrufen (29, 45). Versuche mit Menschen haben ergeben, daß die Wirkung von CCK abhängig ist von der Dosis und Schnelligkeit der Injektion. Rasche Injektionen senkten die Nahrungsaufnahme, während eine längerdauernde Infusion das Gegenteil bewirkte. Die injizierte Dosis war so bemessen, daß durch sie der gleiche Effekt auf Gallenblase und Pankreas hervorgerufen wurde wie bei den normalen Verdauungsvorgängen (118). Nachdem eine Verabreichung von Gallensäuren bei dickleibigen Patienten zu einer Verzehrsdepression führt, könnte auch hierin eine mögliche Ursache für die CCK-Wirkung liegen (16). Es wird also in Zukunft noch zu klären sein, auf welchen Wegen das CCK die Futteraufnahme beeinflußt, und welche Wirkungsunterschiede zwischen exogen zugeführtem und freigesetztem endogenen CCK bestehen.

Als weitere humorale Faktoren, die durch das Auftreten bestimmter Verdauungsprodukte im Dünndarm freigesetzt werden, kommen noch Sekretin und Enterogastron für eine

Regulation der Futteraufnahme in Frage. Sekretin, dessen physiologisches Wirkungsspektrum dem des CCK sehr ähnlich ist, beeinflusst die Futteraufnahme nicht (9, 22, 23, 34, 37, 38). Enterogastron, wahrscheinlich mit dem GIP¹⁾ identisch, wird freigesetzt, wenn Fett und Zucker ins Duodenum gelangen (25). Es hemmt die Magenmotilität und -sekretion. Schally beobachtete, daß eine Enterogastroninjektion bei fastenden Ratten zu einer verringerten Nahrungsaufnahme führt, die mindestens eine Stunde anhielt. Allerdings ist fraglich, ob die hier verwendeten Mengen im physiologischen Bereich liegen, und Enterogastron in den normalerweise vorkommenden Konzentrationen den gleichen Effekt besitzt (97). Auch ist nicht auszuschließen, daß das verwendete Enterogastronpräparat mit CCK verunreinigt war.

Wie aus den vorliegenden Ausführungen hervorgeht, gehen vom Gastronintestinaltrakt wichtige Informationen zum ZNS, die die Regulation von Hunger und Sättigung mit beeinflussen. Allerdings bleibt im Einzelnen noch zu klären, welcher Art die verschiedenen Stimuli, die beteiligten Rezeptoren im Darm und die Verbindungswege zum ZNS sind, die hier in engem Zusammenspiel stehen.

1) GIP = Gastric Inhibiting Peptide

Methodischer Teil

=====

1) Tiermaterial

Alle für diese Arbeit verwendeten Ratten gehörten zum Stamm Sprague Dawley und waren männlichen Geschlechts. Das Gewicht der Tiere wird bei den jeweiligen Ergebnissen angegeben.

2) Aufstallung

Alle Tiere waren in Einzelkäfigen untergebracht. Die Raumtemperatur betrug 20^o - 23^oC.

Die Beleuchtung erfolgte durch künstliches Licht. Die Hellphase begann um 7^{oo} und endete um 19^{oo}. In einigen Fällen war das Programm genau entgegengesetzt geschaltet. Die jeweiligen Versuche begannen mit der Verabreichung der Testmahlzeit zwischen 8^{oo} und 9^{oo} morgens.

3) Fütterung

Vor Versuchsbeginn wurde allen Ratten "Altromin" (Ratten- und Mäusestandarddiät, Altromin GmbH, Lage/Lippe) zur freien Aufnahme angeboten. Wasser konnte sowohl zu dieser Zeit als auch während der Versuche beliebig aufgenommen werden.

Vorversuche

In den Vorversuchen wurde untersucht, wie sich das Körpergewicht und die Futteraufnahme bei restriktiver Fütterung mit anschließender ad libitum Fütterung verhalten.

Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 erhielt die ganze Zeit das Futter zur freien Aufnahme und diente als Kontrollgruppe. Gruppe 2 erhielt 8 - 10 Tage lang 5g einer kohlenhydratreichen Diät (=HK-Diät, Tab. 1). Anschließend wurde den Tieren das Futter ad libitum gefüttert.

Versuchsreihe I und II

In diesen Versuchen sollte geklärt werden, ob die nach limitierter Fütterung auftretende kompensatorische Hyperphagie mit einer Veränderung der gastrointestinalen Nährstoffpassage einhergeht. Die Nährstoffpassage durch den Gastrointestinaltrakt wurde nach intragastraler Verabreichung ^{14}C -Glucose enthaltender Glucoselösung bzw. ^{14}C -Stärke enthaltender Stärkesuspension ermittelt.

Die Tiere wurden in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 erhielt die ganze Zeit über das Futter zur freien Aufnahme und diente als Kontrollgruppe. Gruppe 2 und 3 erhielten 8 Tage lang 5g der kohlenhydratreichen Diät/Tag (=HK-Diät, Tab. 1). Anschließend wurde Gruppe 2 wie in den Vorversuchen ad libitum gefüttert, während die Tiere der Gruppe 3 die am Vortag im Durchschnitt von der Kontrollgruppe gefressene Futtermenge bekamen. In einigen Fällen wurden nur die Gruppe 1 und die Gruppe 3 herangezogen. Vor der Verabreichung der Testmahlzeit erhielten die Tiere 12 Stunden lang kein Futter, während Wasser weiterhin zur Verfügung stand.

Als Testmahlzeit diente in der Versuchsreihe I eine 50%ige ^{14}C -Glucose enthaltene Glucoselösung (Aktivität: $7,5\mu\text{Ci}/100\text{ml}$), vor der jedem Tier 4ml mittels Schlundsonde (Plastikhundeharnkatheder) in den Magen infundiert wurden. In der Versuchsreihe II bestand die Testmahlzeit aus 2g der HK-Diät, die in 4,5ml destilliertem Wasser suspendiert wurden. Das destillierte Wasser war zuvor mit ^{14}C -Tabakstärke versetzt worden (Aktivität: $6,76\mu\text{Ci}/100\text{ml}$). 30 bzw. 60 Minuten nach Verabreichung dieser Testmahlzeit wurde den Tieren Magen und Dünndarm herauspräpariert. Nach Betäubung mit Äther und Eröffnung der Bauchhöhle wurde der Magen an Kardia und Pylorus, der Dünndarm am Pylorus und am Übergang zum Caecum abgebunden und abgetrennt. Der Inhalt wurde mit eiskaltem Wasser herausgespült. Es erfolgte im Bühler-Homogenisator eine 2 minütige Homogenisierung bei 5000 Umdrehungen/Minute. Die Homogenate wurden in Plastikflaschen

überführt und bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren. Zur Messung der Radioaktivität wurden von jeder Probe 0,2ml in einem Verbrennungsautomaten verbrannt (Packard Sample Oxidizer, Modell 306). Nach der Verbrennung werden die Proben von diesem Gerät automatisch in Szintillationsfläschchen abgefüllt, wobei als CO₂Absorber "Carbo-Sorb" und als Szintillationsflüssigkeit "Permafluor V" (alle Reagenzien von der Firma Packards Instruments) diente. Die Radioaktivität wurde mittels zweier Flüssigkeitsszintillationszähler ermittelt (Packard Tricarb Scintillation Spectrometer, Modell 3375 und 3385).

Berechnung der Ergebnisse

Der im Magen bzw. Dünndarm nach einer bestimmten Zeit noch vorhandene Anteil der verabreichten ¹⁴C-Aktivität (%) errechnet sich wie folgt:

$$100 \times \frac{{}^{14}\text{C-Aktivität (dpm) des gesamten Magen- bzw. Dünndarminhalts}}{\text{}} = \text{Anteil (\%)}$$

$$\frac{{}^{14}\text{C-Aktivität (dpm) der Testmahlzeit}}{\text{}}$$

Im Ergebnisteil wird jeweils der Mittelwert mit der Standardabweichung angegeben.

Versuchsreihe III

Nach Untersuchungen von Geary et al. (35) erfolgt bei fettreich (= HF-Diät, Tab. 2) im Vergleich zu kohlenhydratreich (= HK-Diät, Tab. 1) ernährten Ratten die Magenentleerung nach Verabreichung einer stärkehaltigen Mahlzeit verlangsamt. Außerdem kommt es bei den fettreich ernährten Tieren unter diesen Umständen zu einer Hyperglykämie. Es interessierte daher, ob die Magenentleerung durch den Blutzuckerspiegel beeinflusst wird.

Die Tiere wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Sie erhielten mindestens 8 Tage lang die HF-Diät (Tab. 2) zur freien Aufnahme. Anschließend wurde die Futtermenge 4 Tage lang auf 12g beschränkt. In einem Versuch wurde die HF-Diät

durch die HK-Diät ersetzt. Nach 12 stündigem Fasten wurde den mit der HF-Diät gefütterten Tieren 3g dieser Diät angeboten, die innerhalb von 10 Minuten aufgefressen waren. Die HK-Gruppe erhielt 2g der HK-Diät, die ebenfalls nach 10 Minuten aufgefressen worden waren. Im letzten Versuch waren die Tiere ad libitum mit der HF-Diät gefüttert worden. Die Testmahlzeit, die nach 24 stündigem Fasten per Schlundsonde verabreicht wurde, bestand aus 2g der HK-Diät, die in 4,5ml Wasser suspendiert worden war.

10 Minuten nach Beginn der Testmahlzeit bzw. unmittelbar nach Verabreichung der Testmahlzeit per Schlundsonde wurde einer Hälfte der Tiere 1ml einer 30%igen Glucoselösung in die Schwanzvene injiziert. Der anderen Hälfte (Kontrolltiere) wurde 1ml einer 30%igen Mannitlösung injiziert. Die Injektion erfolgte unter Ätherbetäubung. In allen weiteren Versuchen wurde die Glucose in physiologischer NaCl-Lösung gelöst. Die physiologische NaCl-Lösung wurde außerdem anstatt der Mannitlösung injiziert. In einigen Fällen wurde die injizierte Menge auf 2ml erhöht.

30 bzw. 60 Minuten nach der Injektion wurden die Tiere mit Äther betäubt. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde der Magen abgebunden, und der Inhalt mit Hilfe eines Spatels möglichst vollständig gewonnen und auf ein vorher abgewogenes Staniolpapier verbracht. Danach wurde der Mageninhalt 24 Stunden lang bei 105° getrocknet, im Exsikkator abgekühlt und gewogen.

Blutgewinnung und Bestimmung des Blutzuckergehalts

Nach Betäubung der Tiere und Eröffnung der Bauchhöhle wurde noch vor der Entfernung des Magens aus der Aorta ca. 1ml Blut gewonnen und in ein heparinisiertes Reagenzglas überführt. Davon wurden 0,1ml mit 1ml Uranylacetat enteiweißt. Die Glucose wurde im Überstand mit einer Glucose-oxidasemethode (Blutzucker GOD-Perid-Methode, Boehringer Mannheim GmbH) bestimmt.

Tabelle 1

=====

Zusammensetzung der Hochkohlenhydrat - Diät (= HK-Diät)

Kasein ¹⁾	13,00
Maisstärke	76,67
Sojaöl	3,33
Mineralsalzmischung	5,00
Vitaminzumischung	2,00

100,00

1) mit 1% Methionin ergänzt

Tabelle 2

=====

Zusammensetzung der Hochfett - Diät (= HF-Diät)

Kasein ¹⁾	13,00
Maisstärke	-----
Sojaöl	3,54
Rindertalg	23,54
Schweineschmalz	12,92
Mineralsalzmischung	5,00
Vitaminzumischung	2,00
Hostalenpulver	40,00

100,00

1) mit 1% Methionin ergänzt

Tabelle 1a

=====

Zusammensetzung der in Tab. 1 und 2 erwähnten Mineral-
salzmischung

CaCO_3	12,50 g
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	11,70 g
K_2HPO_4	8,35 g
NaCl	6,25 g
Na_2HPO_4	5,80 g
$\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$	4,16 g
Fe-Citrat	0,37 g
$\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	0,38 g
ZnCO_3	0,066g
$\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$	0,016g
KJ	0,033g
NaF	0,008g

50,00 g

Tabelle 1b
=====

Zusammensetzung der in Tab. 1 und 2 erwähnten Vitamin-
mischung

Vitamin A	5000 IE
D ₃	1000 IE
E	100 mg
K ₃	2 mg
C	20 mg
B ₁ x HCl	20 mg
B ₂	20 mg
B ₆ x HCl	10 mg
B ₁₂	30 mcg
Biotin	200 mcg
Folsäure	2 mg
Nikotinsäure	50 mg
Ca -Panthotenat	50 mg
Cholinchlorid	2 g
Inositol	250 mg
p-Aminobenzoesäure	100 mg
Maisstärke ad	20 g

Ergebnisse

=====

Versuchsreihe I

Bestimmung der ^{14}C -Aktivität des Magen- und Dünndarm-inhalts nach Verabreichung von 4ml mit ^{14}C -Glucose markierter 50%iger Glucoselösung

a) Bei den Vorversuchen zeigte sich, daß eine Fütterung von 5g der HK-Diät/Tag über 10 (Abb. 1a) bzw. 8 Tage (Abb. 2a) zu einer deutlichen Gewichtsabnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Wurde den Tieren nach der Hungerperiode die HK-Diät zur freien Aufnahme angeboten, so kam es zu einer kompensatorischen Hyperphagie, die über 8-10 Tage andauerte und nach 5-6 Tagen am ausgeprägtesten war (Abb. 1b und 2b). In den Hauptversuchen wurde daher die gastrointestinale Passage einer Testmahlzeit in diesem Zeitraum geprüft.

b) Bei einem weiteren Vorversuch wurde nach der Verabreichung von 4ml einer 50%igen ^{14}C -markierten Glucoselösung der Zeitverlauf des Übertritts von Glucose aus dem Magen in den Darm ermittelt. Die Glucosemenge wurde dabei aus der ^{14}C -Aktivität errechnet. Außerdem wurde die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Glucoseverabreichung im Dünndarm gefundene ^{14}C -Aktivität bestimmt (Abb. 3a). Aufgrund des gefundenen Zeitverlaufs der Magenentleerung wurde im anschließenden Hauptversuch der Mageninhalt eine Stunde nach Verabreichung der Testmahlzeit bestimmt.

Bei einem bei 6 Ratten vorgenommenen Vergleich zwischen der enzymatisch bestimmten Glucose und der aus der ^{14}C -Aktivität berechneten Glucose ergaben sich für den Mageninhalt keine deutlichen Unterschiede, während für den Dünndarminhalt die aus der ^{14}C -Aktivität errechneten Werte etwa doppelt so hoch waren wie die enzymatisch ermittelten (Abb. 3b).

Abb.1a Die Gewichtsentwicklung bei Fütterung einer HK-Diät

x—x = Gruppe 1 n=10 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)

•—• = Gruppe 2 n=10 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)

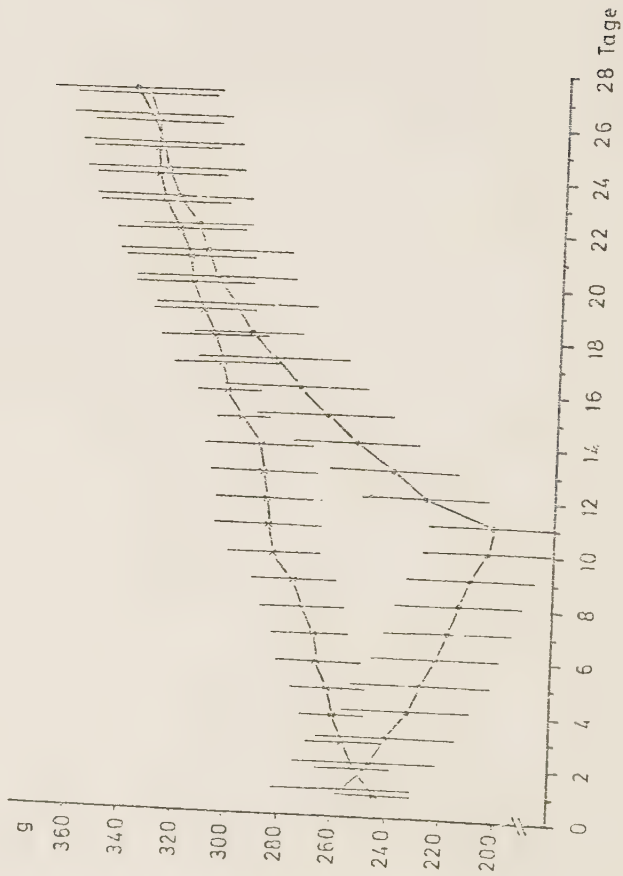


Abb. 1b Der tägliche Futterverzehr bei Fütterung einer HK-Diät

- x---x = Gruppe 1 n=10 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
 •---• = Gruppe 2 n=10 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)

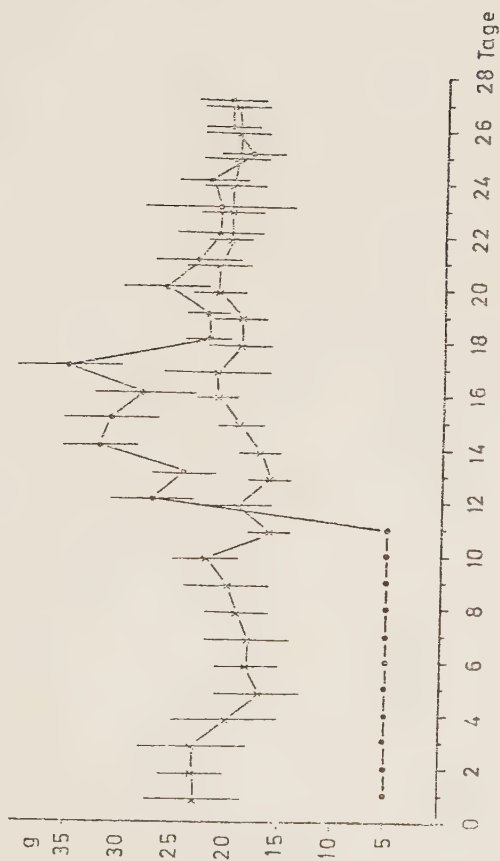


Abb.2a Die Gewichtsentwicklung bei Fütterung einer HK-Diät

x—x = Gruppe 1 n=10 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
 •—• = Gruppe 2 n=20 (8 Tage lang 5g der HK-Diät, dann ad libitum Fütterung)

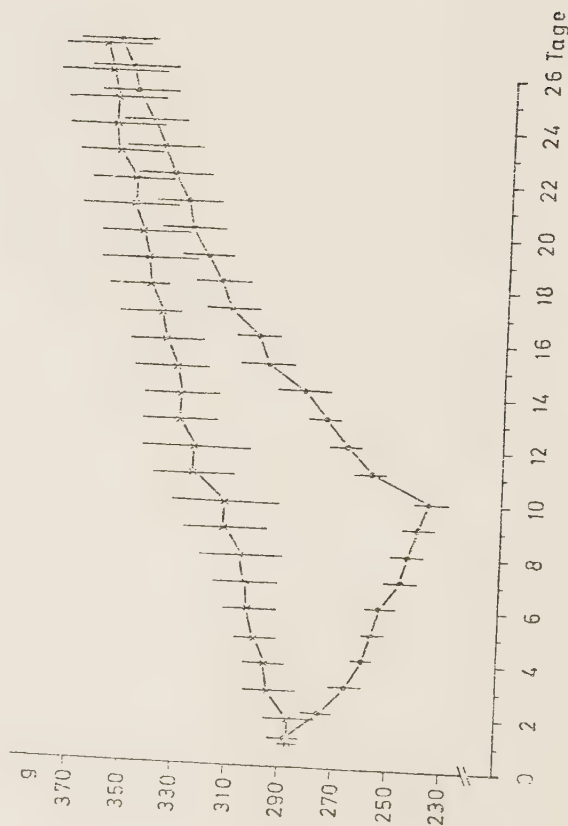


Abb.2b Der tägliche Futtermittelverzehr bei Fütterung einer HK-Diät

- x—x = Gruppe 1 n=10 (HK-Diät zur freien Aufnahme)
 •—• = Gruppe 2 n=20 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)

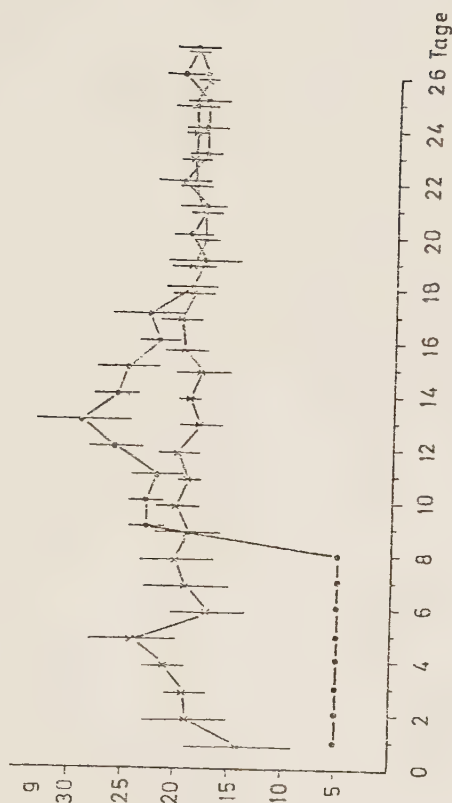


Abb. 3a Im Magen und Dünndarm nach Verabreichung von 4ml einer 50%igen ^{14}C -markierten Glucoselösung nach $1/2, 1, 2, 3, 4$ und 5 Stunden noch verbliebene ^{14}C -Aktivität (Die ^{14}C -Aktivität wird in % der verabreichten ^{14}C -Dosis ausgedrückt)

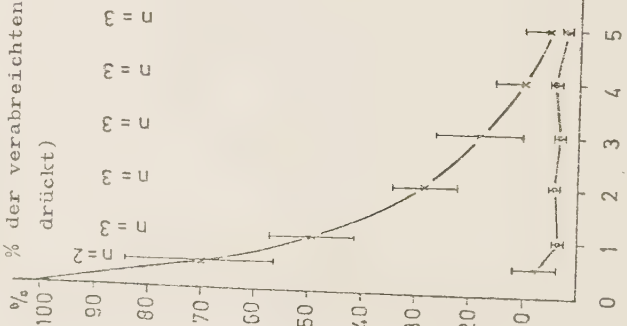
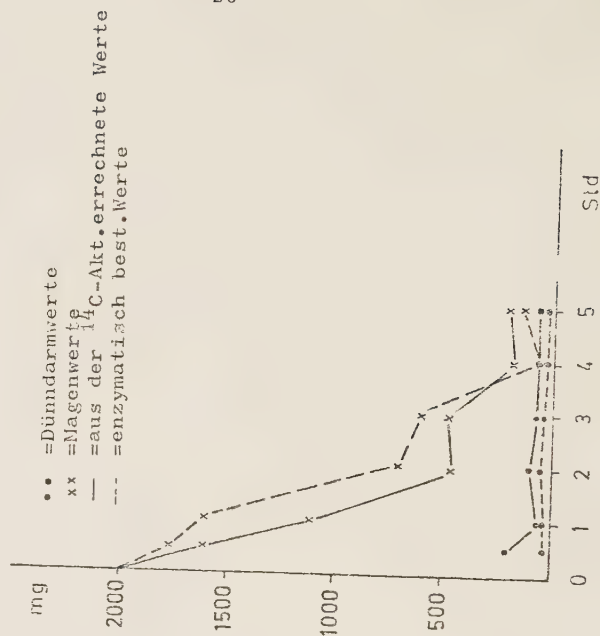


Abb. 3b Im Magen und Dünndarm nach Verabreichung von 4ml einer 50%igen ^{14}C -markierten Glucose (Lösung nach $1/2, 1, 2, 3, 4$ und 5 Stunden noch verbliebene Glucosemenge (Die Glucosemenge wurde aus der ^{14}C -Aktivität errechnet und enzymatisch bestimmt)



C) Beim Hauptversuch erfolgte die Eingabe der Testmahlzeit (4ml 50%ige mit ^{14}C -Glucose markierte Glucoselösung) am 6.Tag der Repletionsphase, da in den Vorversuchen zu diesem Zeitpunkt die kompensatorische Hyperphagie am ausgeprägtesten war (Abb. 1b, 2b, 4a und 4b). Eine Stunde nach Verabreichung der Testmahlzeit waren bei der 1. Gruppe (Kontrollgruppe) noch 41,5%, bei der 2. Gruppe noch 43% und bei der 3. Gruppe noch 45% der Testmahlzeit vorhanden. Die kleinen Gruppenunterschiede waren nicht signifikant (Abb. 4c). Im Dünndarm wurde nur sehr wenig ^{14}C -Aktivität gefunden. Gruppenunterschiede ergaben sich ebenfalls nicht. Da in diesem Versuch trotz unterschiedlichem Verzehr die Magenentleerung aller drei Gruppen im selben Größenbereich lag, wurde in den folgenden Versuchen die Glucoselösung durch eine Testmahlzeit ersetzt, die dem gewohnten Futter entsprach.

Versuchsreihe II

Bestimmung der ^{14}C -Aktivität des Magen- und Dünndarm-inhalts nach Verabreichung von 2g der mit ^{14}C -Stärke markierten HK-Diät.

Für diese Versuchsreihe wurde als Testmahlzeit eine sich aus 2g HK-Diät und 4,5ml Wasser zusammensetzenden Suspension verwendet, die ^{14}C -markierte Stärke enthielt. Insgesamt wurden sechs Versuche durchgeführt, wobei das Intervall zwischen der Verabreichung der Testmahlzeit und der Tötung der Tiere, die Dauer der Repletionsperiode sowie das Lichtprogramm im Versuchstierstall variiert wurden.

1. Versuch:

Die drei Tiergruppen zeigten prinzipiell das selbe Verhalten hinsichtlich der Gewichtsentwicklung und der Futteraufnahme wie in den vorausgegangenen Versuchen (Abb. 5a, b). Eine Stunde nach Verabreichung der Testmahlzeit war die im Magen verbliebene ^{14}C -Aktivität bei Gruppe 1 signifikant höher als bei Gruppe 3 ($p < 0,05$). Zwischen der Gruppe 2 und den Gruppen 1 und 3 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 5c). Was die ^{14}C -Aktivität

Abb. 4a Die Gewichtsentwicklung bei Fütterung einer HK-Diät

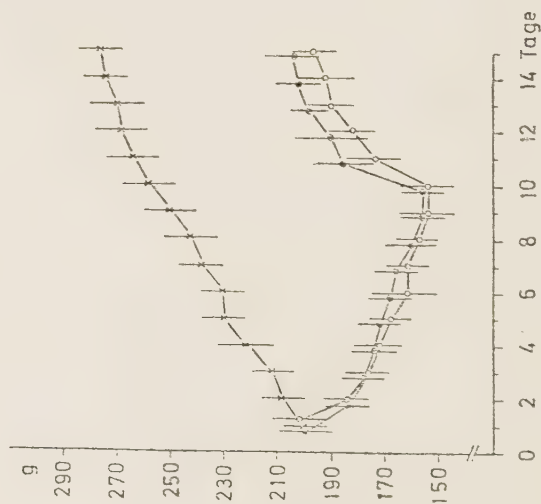


Abb. 4b Der tägliche Futterverzehr bei Fütterung einer HK-Diät

x—x = Gruppe 1 n=10 (HK-Futter zur ad libitum Aufnahme)
 •—• = Gruppe 2 n=11 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)
 o—o = Gruppe 3 n=11 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Verzehrs an den Verzehr der Gruppe 1)

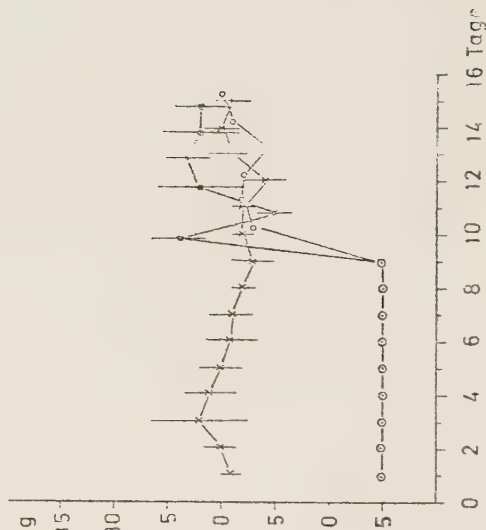


Abb. 4c Im Magen und Dünndarm 60 Minuten nach Verabreichung von 4ml 50%iger mit ^{14}C -markierter Glucose versetzter Glucoselösung noch verbliebene ^{14}C -Aktivität (Die ^{14}C -Aktivität wird in Prozent der verabreichten ^{14}C -Dosis angegeben)

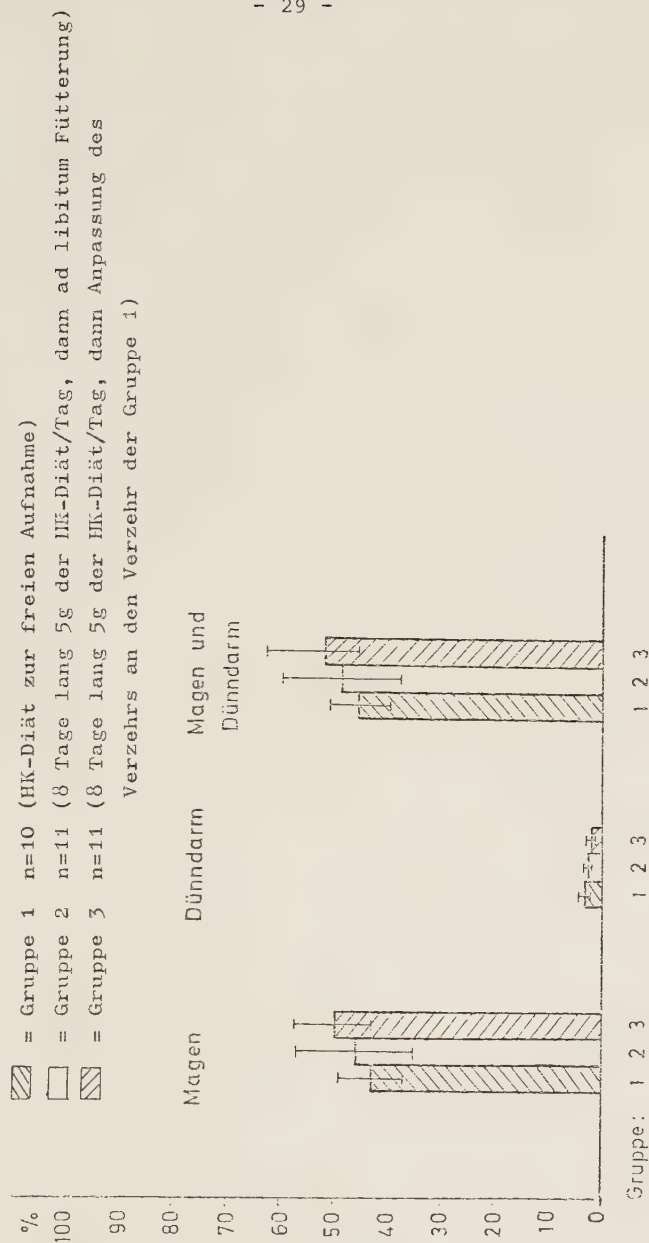


Abb. 5a Die Gewichtsentwicklung bei
Fütterung einer HK-Diät

- x—x = Gruppe 1 n=9 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
 •—• = Gruppe 2 n=8 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)
 o—o = Gruppe 3 n=8 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Ver-

zehrs an den Verzehr der Gruppe 1)

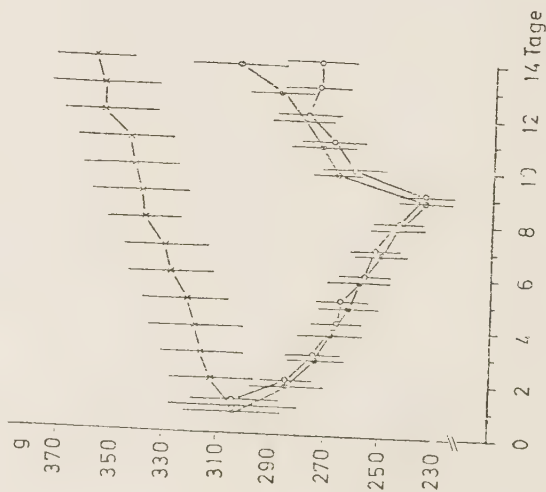


Abb. 5b Der tägliche Futterverzehr bei
Fütterung einer HK-Diät

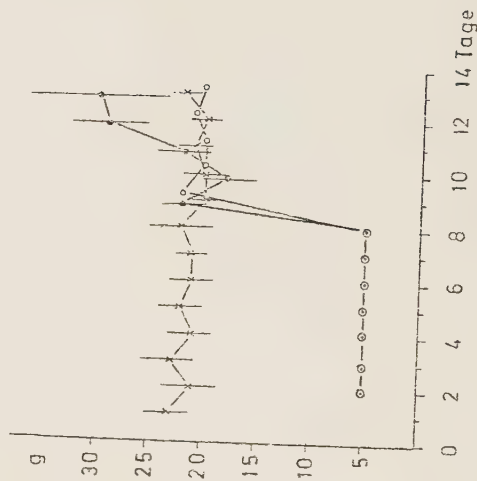
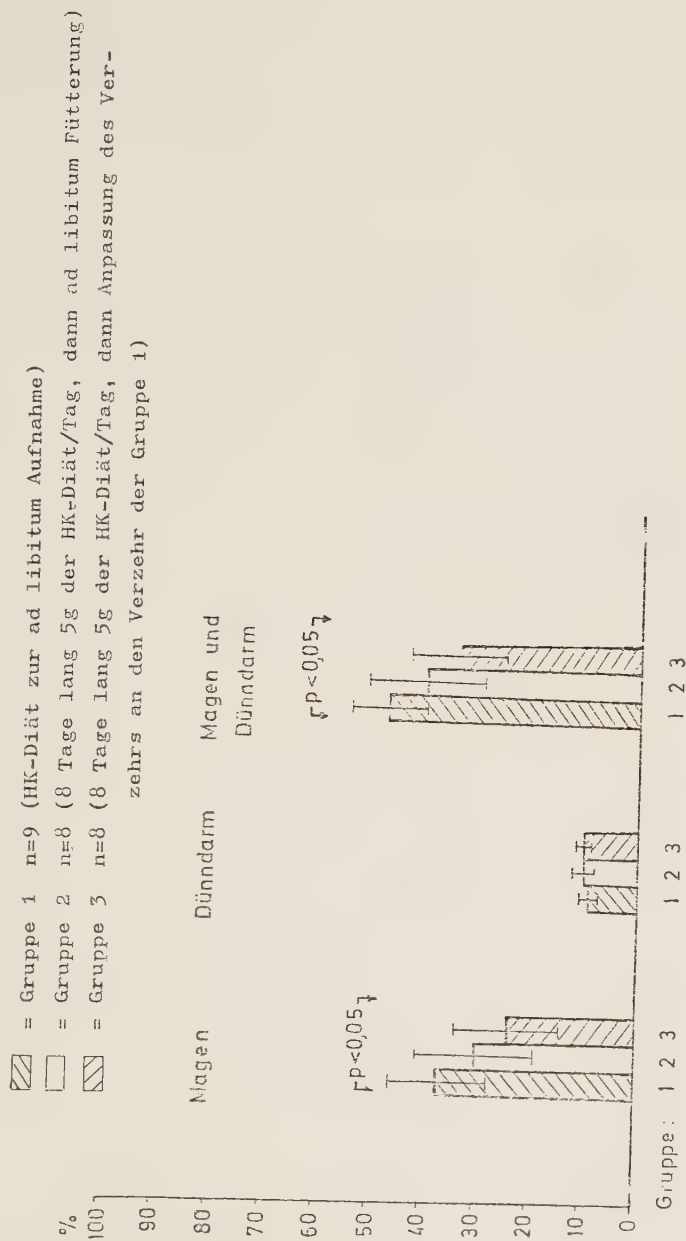


Abb. 5c Im Magen und Dünndarm 60 Minuten nach Verabreichung von mit ^{14}C -Stärke markierter HK-Diät-Suspension (2g HK-Diät + 4,5ml H_2O) verbliebene ^{14}C -Aktivität
(Die ^{14}C -Aktivität wird in Prozent der verabreichten ^{14}C -Dosis ausgedrückt)



im Dünndarm betrifft, so waren keine Gruppenunterschiede zu erkennen. Diese Ergebnisse deuten demnach darauf hin, daß die Magenentleerung nach Verabreichung einer stärke-reichen Mahlzeit während der Repletionsperiode beschleunigt verläuft.

2. Versuch:

Der 1. Versuch wurde zur Absicherung der erhaltenen Ergebnisse mit etwas schwereren Tieren wiederholt. Körpergewicht und Futteraufnahme zeigten das erwartete Verhalten (Abb. 6a, b). Trotz signifikantem Unterschied in der Futteraufnahme zwischen der 1. und 2. Gruppe wurde im Gegensatz zum 1. Versuch bei allen Gruppen die selbe Restaktivität der Testmahlzeit in Magen und Darm gefunden (Abb. 6c). Allerdings lagen die für den Mageninhalt gefundenen Werte niedriger als im vorausgegangenen Versuch. Der größte Anteil der ^{14}C -Aktivität der Testmahlzeit hatte den Magen bereits verlassen. Aus diesem Grunde wurden im 3. Versuch die Tiere bereits 30 Minuten nach Verabreichung der Testmahlzeit getötet.

3. Versuch:

Es wurden für diesen Versuch nur die 1. und die 3. Gruppe herangezogen. Letztere erhielt nach 8 tägiger Fütterung von 5g der HK-Diät pro Tier und Tag die von der Kontrollgruppe am Vortag gefressene Futtermenge (Abb. 7a, b). 30 Minuten nach Verabreichung der Testmahlzeit ergab sich für die ^{14}C -Aktivität im Magen abermals kein Gruppenunterschied. Lediglich für den Dünndarminhalt ergaben sich bei Gruppe 3 geringfügig niedrigere Werte ($p < 0,02$) als bei Gruppe 1. Bei Summation der ^{14}C -Aktivität des Magen- und Dünndarminhalts ergab sich jedoch ebenfalls kein Gruppenunterschied (Abb. 7c).

4. Versuch:

Bei allen bisherigen Versuchen war die Testmahlzeit eine Stunde nach Beginn der Tagphase verabreicht worden. Da aber die Ratten ihre Hauptfressperiode zu Beginn der Nachtphase haben, wurde in diesem Versuch das Lichtprogramm genau umgekehrt geschaltet. Der Versuchsbeginn lag damit in der ersten Stunde nach Beginn der Dunkelheit.

Abb.6a Die Gewichtsentwicklung bei
Fütterung einer HK-Diät

x-x = Gruppe 1 n=9 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)

•-• = Gruppe 2 n=9 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)

o--o = Gruppe 3 n=9 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Verzehrs
an den Verzehr der Gruppe 1)

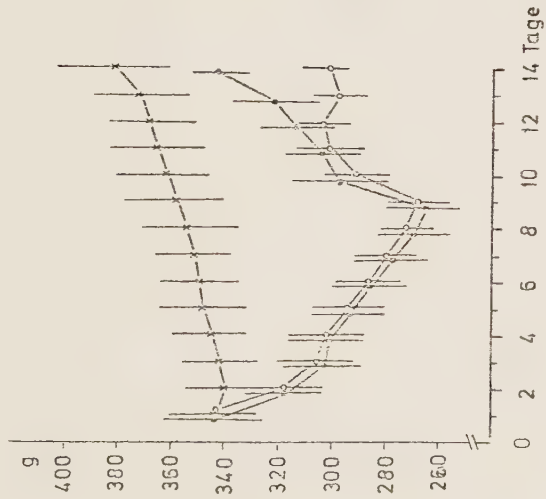


Abb.6b Der tägliche Futtermittelverzehr
bei Fütterung einer HK-Diät

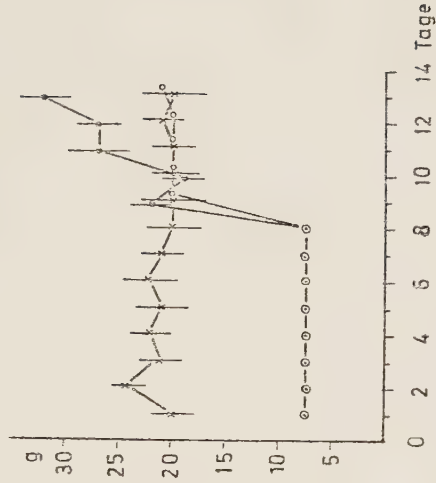


Abb. 6c Im Magen und Dünndarm 60 Minuten nach Verabreichung von mit ^{14}C -markierter HK-Diät-Suspension (2g HK-Diät + 4,5ml H_2O) verbliebene ^{14}C -Aktivität (Die ^{14}C -Aktivität wird in Prozent der verabreichten ^{14}C -Dosis ausgedrückt)

-  = Gruppe 1 n=9 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
-  = Gruppe 2 n=9 (8 Tage lang 5% der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)
-  = Gruppe 3 n=9 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Verzehrs an den Verzehr der Gruppe 1)

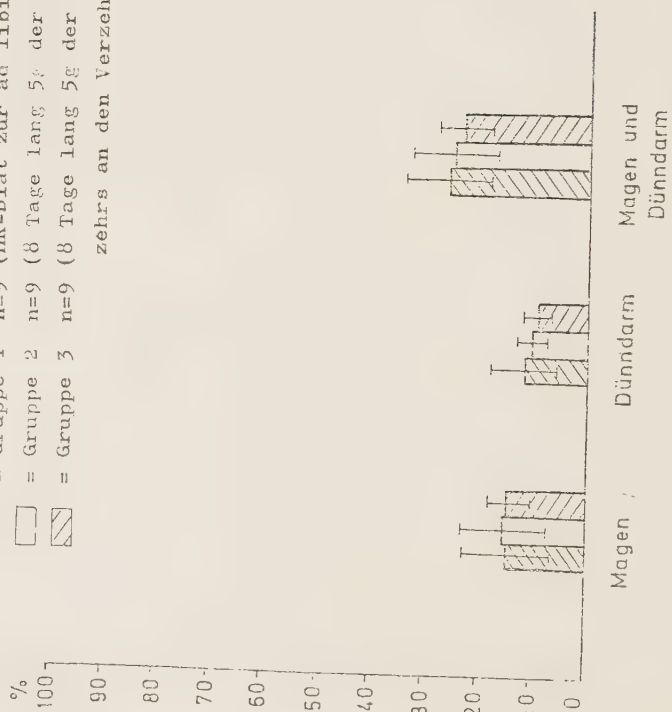


Abb. 7a Die Gewichtsentwicklung bei
Fütterung einer HK-Diät

x—x = Gruppe 1 n=15 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)

o—o = Gruppe 3 n=15 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Verzehrs an den Verzehr der Gruppe 1)

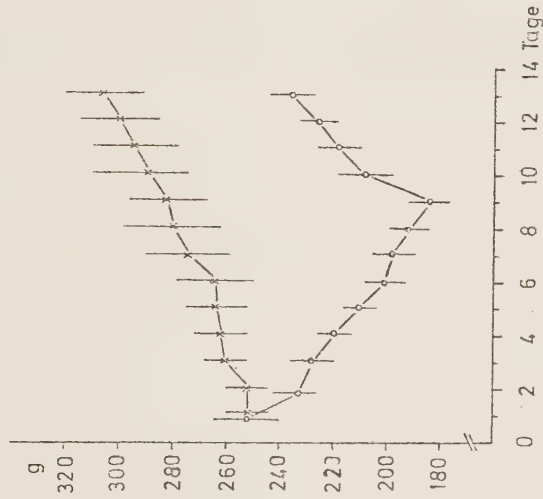


Abb. 7b Der tägliche Futtermittelverzehr bei
Fütterung einer HK-Diät

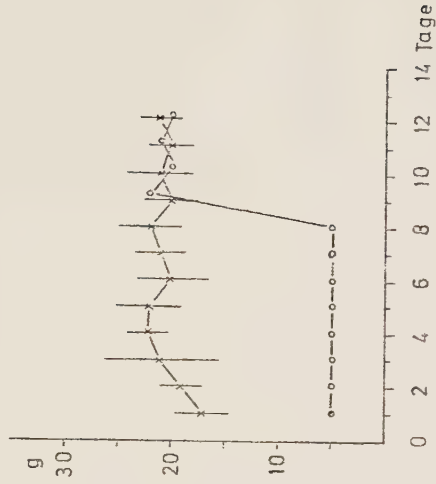
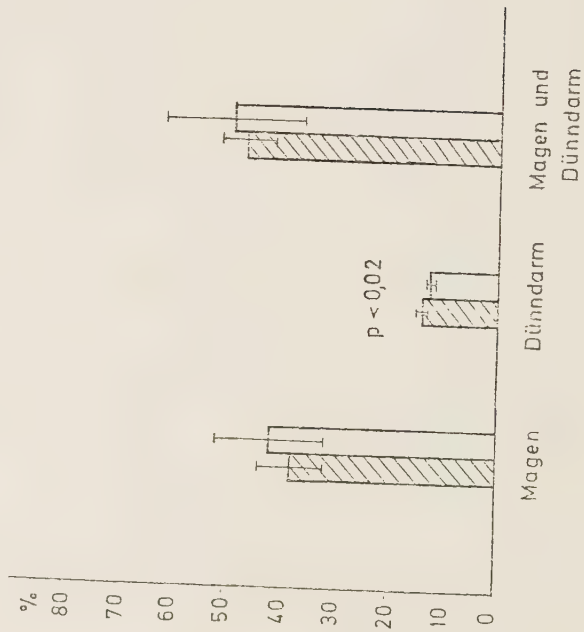


Abb. 7c Im Magen und Dünndarm 30 Minuten nach Verabreichung von mit ^{14}C -markierter HK-Diät-Suspension (2g der HK-Diät + 4,5ml H_2O) verbliebene ^{14}C -Aktivität (Die ^{14}C -Aktivität wird in Prozent der verabreichten ^{14}C -Dosis ausgedrückt)

 = Gruppe 1 n=15 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
 = Gruppe 3 n=15 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Verzehrs an den Verzehr der Gruppe 1)



Der Versuch wurde wie in den Versuchen 1 und 2 mit den Tiergruppen 1, 2 und 3 durchgeführt. Die während der Repletionsphase auftretende Hyperphagie war in diesem Versuch relativ wenig ausgeprägt. Dies mag mit dem im Vergleich zu Versuch 1 und 2 geringeren Körpergewicht der Tiere zusammenhängen. Für die im Magen und Dünndarm 30 Minuten nach Verabreichung der Testmahlzeit verbliebene ^{14}C -Aktivität wurden auch in diesem Versuch keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden (Abb. 8a, b, c).

5. Versuch:

In diesem Versuch wurde die Magenentleerung unmittelbar im Anschluß an die 8 tägige Depletionsperiode (5g Futter/Tag) untersucht. Es zeigte sich, daß die Magenentleerung bei der restriktiv gefütterten Gruppe (Gruppe B), die nur etwa 25% des von der Kontrollgruppe (Gruppe A) verzehrten Futters erhielt (Abb. 9a, b) signifikant langsamer verlief als bei der Kontrollgruppe. Im Darm fand sich bei der Kontrollgruppe ein etwas grösserer Anteil der ^{14}C -Aktivität als bei Gruppe B (Abb. 9c).

6. Versuch:

Der vorausgegangene Versuch wurde noch einmal wiederholt. Dabei wurden im wesentlichen die selben Ergebnisse erhalten (Abb. 10a, b, c).

Zusätzlich wurden hier noch Trockengewichte der leeren Mägen und Dünndärme bestimmt (Abb. 10 d). Die absoluten Werte waren bei der Gruppe B signifikant niedriger als bei der Gruppe A. Allerdings verschwand dieser Unterschied nahezu völlig, wenn das Trockengewicht auf das Körpergewicht bezogen wurde (Abb. 10 e). Bei der Abnahme des Körpergewichts nimmt also auch das Gewicht von Magen und Dünndarm im selben Verhältnis ab.

In diesem Versuch wurde auch der Blutzuckerspiegel bestimmt. Er lag bei Gruppe A bei $97 \pm 24\text{mg}/100\text{ml}$, während bei Gruppe B mit $85 \pm 12\text{mg}/100\text{ml}$ geringfügig niedrigere Werte gefunden wurden.

Abb. 8a Die Gewichtsentwicklung bei
Fütterung einer HK-Diät

x—x = Gruppe 1 n=9 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)

•—• = Gruppe 2 n=9 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)

o—o = Gruppe 3 n=11 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Verzehrs
an den Verzehr der Gruppe 1)

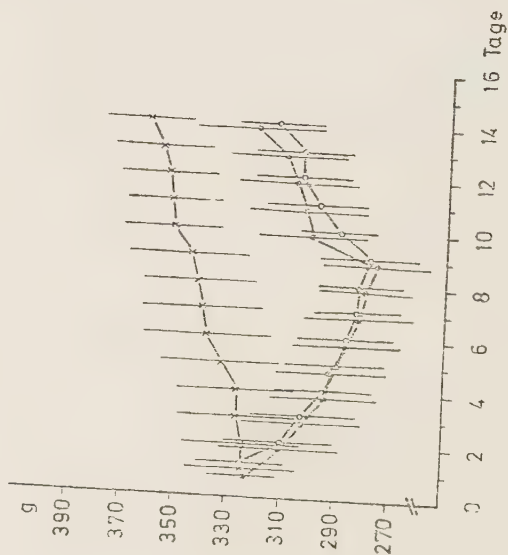


Abb. 8b Der tägliche Futterverzehr bei
Fütterung einer HK-Diät

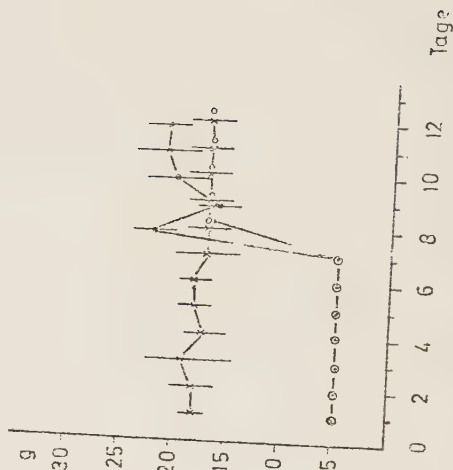


Abb. 8c Im Magen und Dünndarm 30 Minuten nach Verabreichung von mit ^{14}C -markierter HK-Diät-Suspension (2g HK-Diät + 4,5ml H_2O) verbliebene ^{14}C -Aktivität (Die ^{14}C -Aktivität wird in Prozent der verabreichten ^{14}C -Dosis ausgedrückt)

$\square$ = Gruppe 1 n=9 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
 $\square$ = Gruppe 2 n=9 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann ad libitum Fütterung)
 $\square$ = Gruppe 3 n=11 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag, dann Anpassung des Verzehrs an den Verzehr der Gruppe 1)

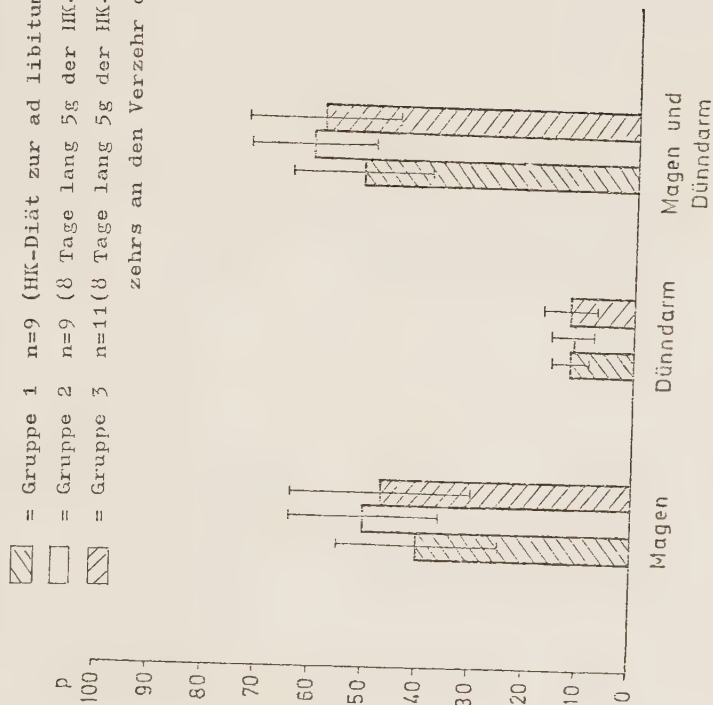


Abb. 9a Die Gewichtsentwicklung bei
Fütterung einer HK-Diät

x—x = Gruppe A n=10 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)

•—• = Gruppe B n=20 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag)

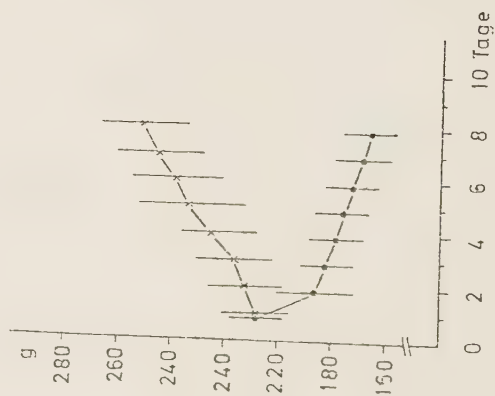


Abb. 9b Der tägliche Futterverzehr bei
Fütterung einer HK-Diät

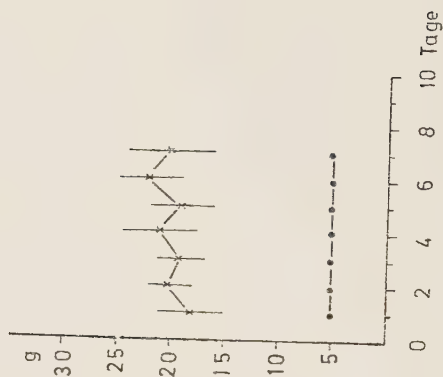


Abb. 9c Im Magen und Dünndarm 30 Minuten nach Verabreichung von mit ^{14}C -markierter HK-Diät-Suspension (2g HK-Diät + 4,5ml H_2O) verbliebene ^{14}C -Aktivität.
(Die ^{14}C -Aktivität wird in Prozent der verabreichten ^{14}C -Dosis ausgedrückt)

▨ = GruppeA n=10 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
□ = GruppeB n=20 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag)

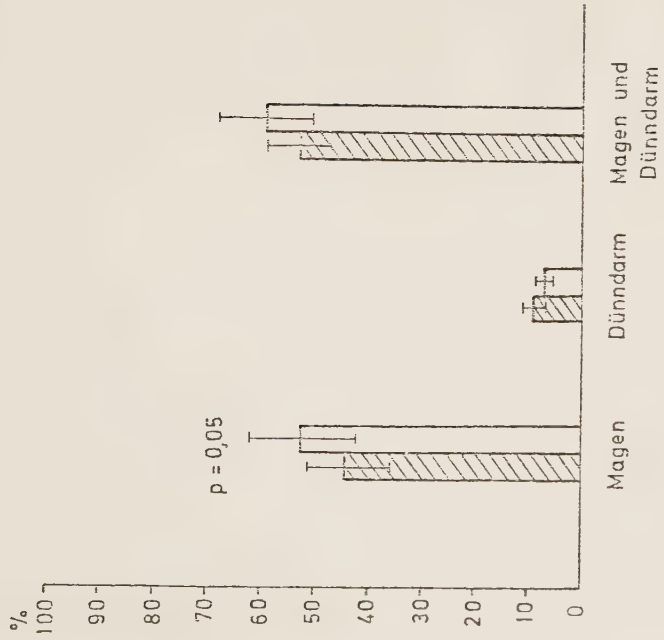


Abb.10a Die Gewichtsentwicklung bei
Fütterung einer HK-Diät

x--x = Gruppe A n=15 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
•--• = Gruppe B n=15 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag)

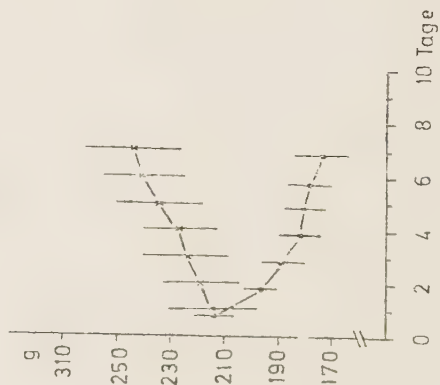


Abb.10b Der tägliche Futterverzehr bei
Fütterung einer HK-Diät

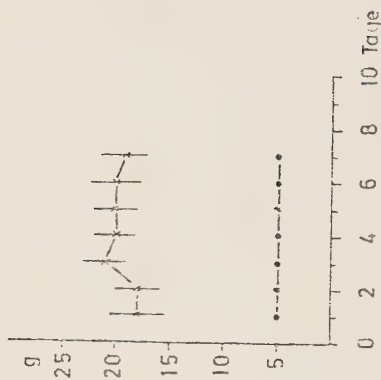


Abb. 10c Im Magen und Dünndarm 30 Minuten nach Verabreichung von mit ^{14}C -markierter HK-Diät-Suspension (2g HK-Diät + 4,5ml H_2O) verbliebene ^{14}C -Aktivität (Die ^{14}C -Aktivität wird in Prozent der verabreichten ^{14}C -Dosis ausgedrückt)

▨ = Gruppe A n=15 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
 □ = Gruppe B n=15 (8 Tage lang 5g der HK-Diät/Tag)

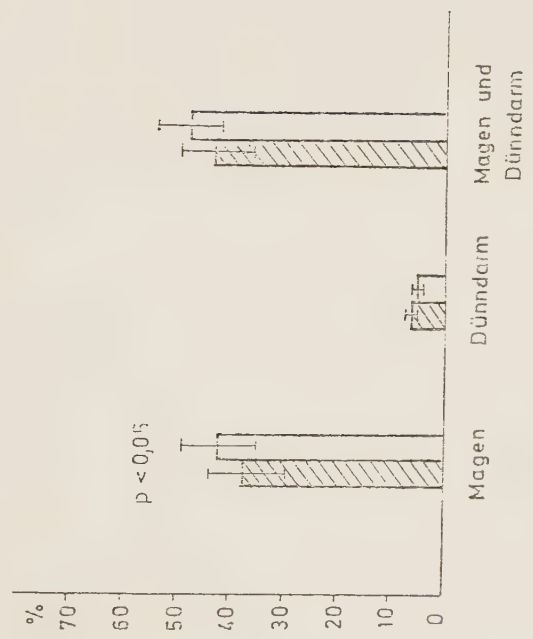
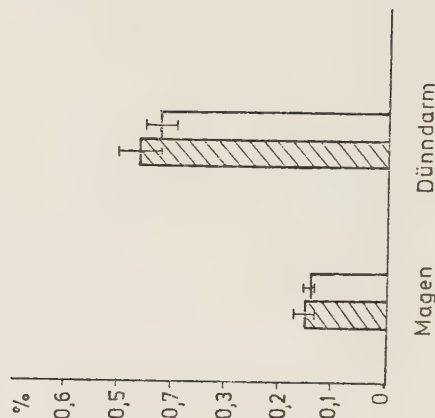
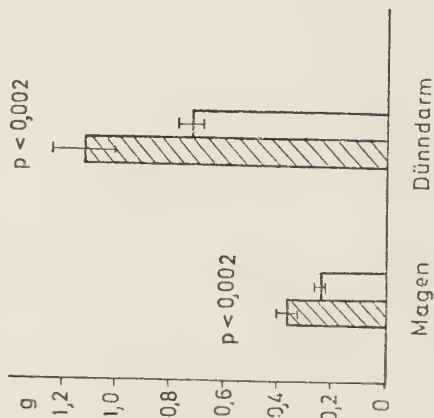


Abb. 10d Das Eigengewicht des leeren Magens und Dünndarms (Trockengewicht)

Abb. 10e Das Eigengewicht des leeren Magens und Dünndarms (Trockengewicht ausge- drückt in Prozent des Körpergewichts)

▨ = Gruppe A n=15 (HK-Diät zur ad libitum Aufnahme)
 □ = Gruppe B n=15 (8 Tage lang 5g der HK-Diät)



Bei allen Versuchen dieser Versuchsreihe konnte beobachtet werden, daß die im Dünndarm verbliebene ^{14}C -Aktivität unabhängig von der Zeit nach der Verabreichung der Testmahlzeit in etwa dem selben Größenbereich lag.

Versuchsreihe III

Da nach Untersuchungen von Stunkard et al. (117) intravenöse Infusion von Glucose die Hungerkontraktionen des Magens hemmt, wurde in den folgenden Versuchen geprüft, wie sich die intravenöse Infusion von Glucose auf die Magenentleerung auswirkt.

1) Auswirkung einer intravenösen Glucoseinfusion auf die Entleerung einer HF-Mahlzeit aus dem Magen

Am Versuchstag, an dem die Tiere ein mittleres Gewicht von 271g aufwiesen, wurden 3g der HF-Diät angeboten und innerhalb von 10 Minuten aufgefressen. Vorausgegangen war eine 4 tägige, restriktive Fütterung (12g der HF-Diät/Tag). Nach den 10 Minuten wurde den Versuchstieren 1ml 30%ige Glucoselösung, den Kontrolltieren dagegen 1ml 30%ige Mannitlösung in die Schwanzvene injiziert. Eine Stunde nach der Injektion lag der Blutzuckerspiegel bei den Versuchstieren geringfügig höher als bei der Kontrollgruppe (Abb. 11 a). Für die im Magen verbliebene Futtermenge ergab sich kein Gruppenunterschied (Abb. 11 b).

Das gleiche Ergebnis wurde bei einer Wiederholung des Versuchs (mittleres Gewicht der Tiere: 225g) mit einer größeren Tierzahl erhalten (Abb. 12a, b). In diesem Versuch wurde den Kontrolltieren 1ml physiologische NaCl-Lösung injiziert. Die Glucose war in diesem Versuch und allen folgenden Versuchen in physiologischer NaCl-Lösung gelöst. Den Versuchstieren wurde 1ml 30%ige Glucoselösung injiziert. In einem sich anschließenden Versuch (Durchschnittsgewicht der Tiere: 243g) wurde die Glucosedosis auf 2ml 30%ige Glucoselösung erhöht. Den Kontrolltieren wurden 2ml der physiologischen NaCl-Lösung injiziert. Der Unterschied in der Höhe des Blutzuckerspiegels zwischen den Versuchstieren und Kontrolltieren fiel erwartungsgemäß höher aus als in den vorausgegangenen Versuchen

Abb. 11a Arterieller Blutzuckerspiegel
60 Minuten nach intravenöser
Injektion von 1ml einer 30%igen
Glucoselösung bzw. von 1ml einer
30%igen Mannitlösung (enzymati-
sche Bestimmung)

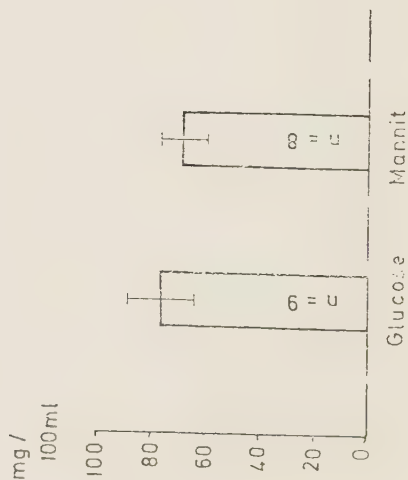


Abb. 11b Im Magen 60 Minuten nach Verab-
reichung von 3g HF-Diät und in-
travenöser Injektion von 1ml einer
30%igen Glucoselösung bzw. von 1ml
einer 30%igen Mannitlösung ver-
bliebene Futtermenge (Trockenge-
wicht)

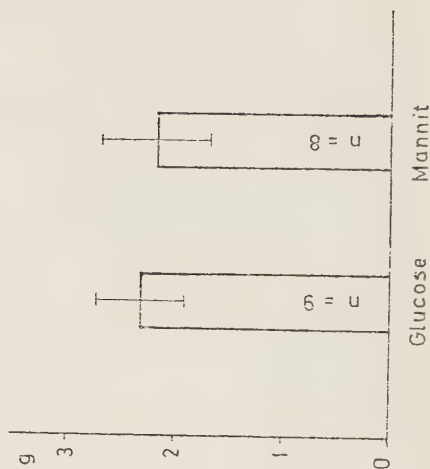


Abb.12a Arterieller Blutzuckerspiegel
60 Minuten nach intravenöser
Injektion von 1ml einer 30%igen
Glucoselösung bzw. von 1ml einer
physiologischen NaCl-Lösung
(enzymatische Bestimmung)

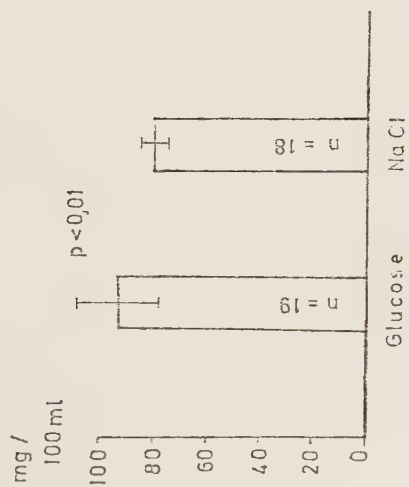
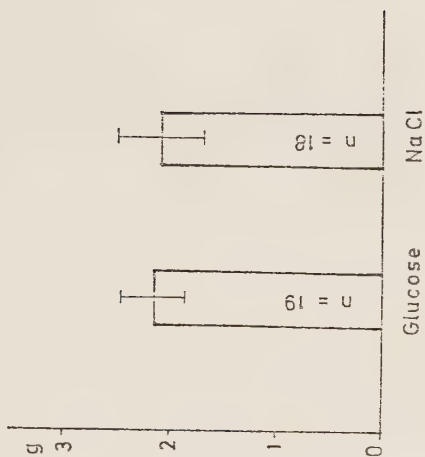


Abb.12b Im Magen 60 Minuten nach Verab-
reichung von 3g HF-Diät und in-
travenöser Injektion von 1ml einer
30%igen Glucoselösung bzw. von 1ml
einer physiologischen NaCl-Lösung
verbliebene Futtermenge (Trocken-
gewicht)



(Abb. 13 a). Für die im Magen verbliebene Futtermenge ergab sich trotzdem kein Gruppenunterschied (Abb. 13 b). Bei Fütterung einer HF-Diät scheint somit eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels keinen deutlichen Einfluß auf die Magenentleerung zu haben.

2) Auswirkung einer intravenösen Glucoseinfusion auf die Entleerung einer HK-Mahlzeit aus dem Magen

Die Versuche wurden mit der HK-Diät fortgesetzt. Die Tiere bekamen die letzten 4 Tage vor dem Versuch 12g dieser Diät pro Tag. Am Versuchstag, an dem sie ein durchschnittliches Gewicht von 268g aufwiesen, erhielten sie 2g der Diät als Testmahlzeit. Nach zehn Minuten war diese Mahlzeit verzehrt, und es erfolgte die Injektion von 2ml 30%iger Glucoselösung bzw. von 2ml physiologischer NaCl-Lösung. Der Blutzuckerspiegel war 30 Minuten post injectionem bei den Versuchstieren signifikant höher als bei den Kontrolltieren (Abb. 14 a). Für den zum gleichen Zeitpunkt ermittelten Mageninhalt (Trockengewicht) wurde kein Gruppenunterschied gefunden (Abb. 14 b). Auffällig war die schnellere Entleerung der HK-Mahlzeit im Vergleich zur HF-Mahlzeit (Abb. 11 b, 12 b, 13 b, 14 b). Damit hat auch dieser Versuch keine Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel und der Magenentleerung ergeben.

In einem weiteren Versuch wurde die HK-Mahlzeit (2g) HF-vorgefütterten Ratten (Durchschnittsgewicht: 251g) nach 4 tägiger Fütterung von 12g der HF-Diät/Tag direkt in den Magen infundiert. Die Testmahlzeit bestand aus 2g der HK-Diät, die in 4,5ml Wasser suspendiert worden waren. Das Verfahren wurde gewählt, da die Tiere die HK-Mahlzeit nicht spontan innerhalb von zehn Minuten aufnahmen. Nach der Infusion der Testmahlzeit erfolgte die Injektion von 2ml 30%iger Glucoselösung bzw. von 2ml physiologischer NaCl-Lösung. Trotz eines signifikanten Gruppenunterschiedes im Blutzuckerspiegel (Abb. 15 a), konnte auch in diesem

Abb. 13a Arterieller Blutzuckerspiegel
60 Minuten nach intravenöser In-
jektion von 2ml einer 30%igen
Glucoselösung bzw. von 2ml
einer physiologischen NaCl-
Lösung (enzymatische Bestim-
mung)

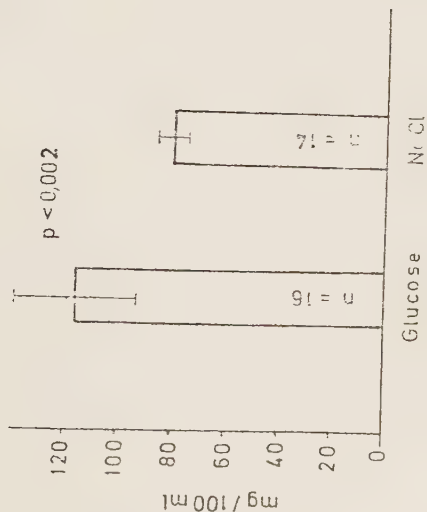


Abb. 13b Im Magen 60 Minuten nach Verab-
reichung von 3g HF-Diät und in-
travenöser Injektion von 2ml einer
30%igen Glucoselösung bzw. von 2ml
einer physiologischen NaCl-Lösung
verbliebene Futtermenge (Trocken-
gewicht)

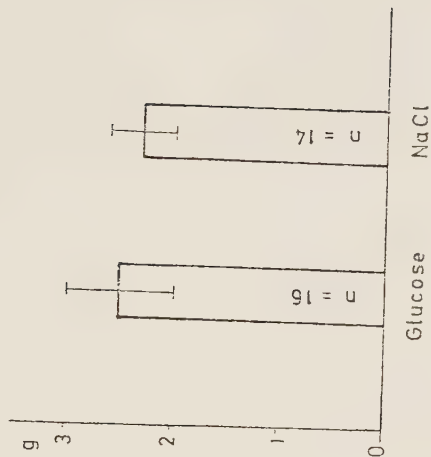


Abb. 14a Arterieller Blutzuckerspiegel
30 Minuten nach intravenöser
Injektion von 2ml einer 30%igen
Glucoselösung bzw. von 2ml einer
physiologischen NaCl-Lösung
(enzymatische Bestimmung)

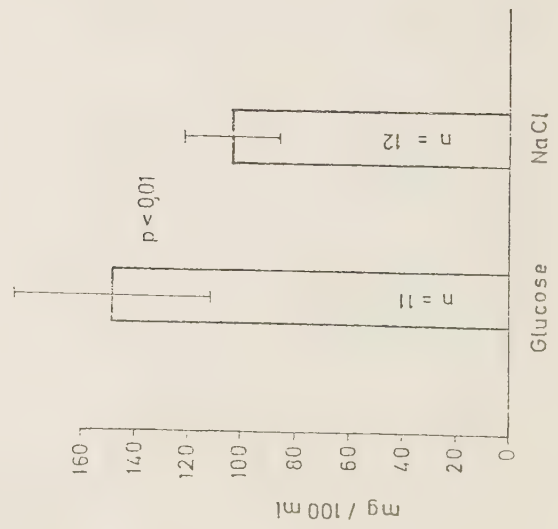


Abb. 14b Im Magen 30 Minuten nach Verab-
reichung von 2g HK-Diät und in-
travenöser Injektion von 2ml einer
30%igen Glucoselösung bzw. von 2ml
einer physiologischen NaCl-Lö-
sung verbliebene Futtermenge
(Trockengewicht)

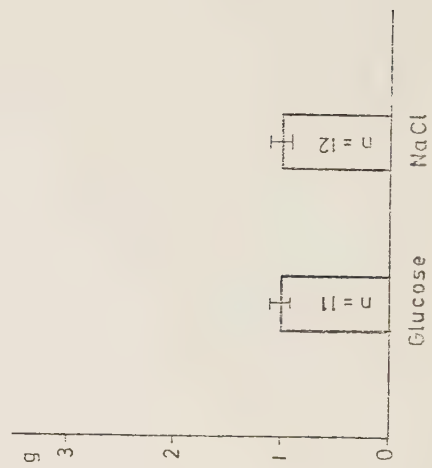


Abb. 15a

Arterieller Blutzuckerspiegel 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 2ml einer 30%igen Glucoselösung bzw. von 2ml einer physiologischen NaCl-Lösung (enzymatische Bestimmung)

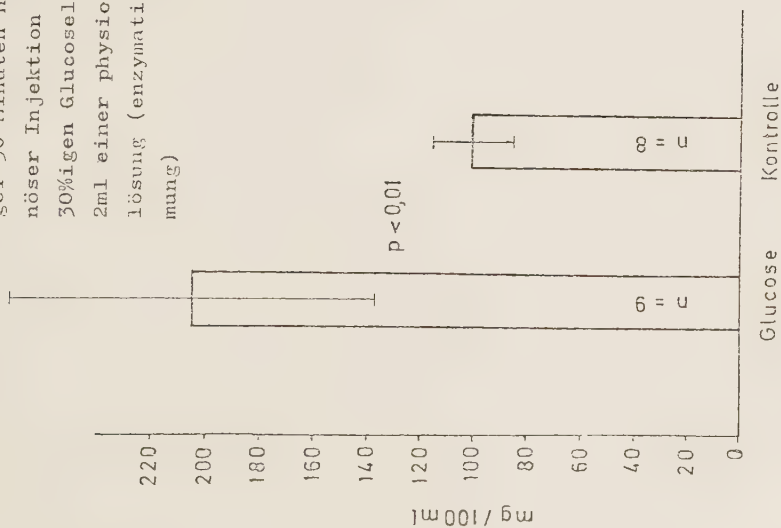
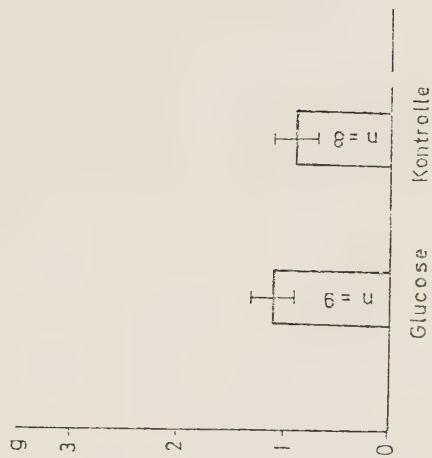


Abb. 15b Im Magen 30 Minuten nach Verabreichung einer HK-Diät-Suspension (2g HK-Diät + 4,5ml H₂O) und intravenöser Injektion von 2ml einer 30%igen Glucoselösung bzw. von 2ml einer physiologischen NaCl-Lösung verbliebene Futtermenge (Trockengewicht)



Versuch kein signifikanter Unterschied in der Magenentleerung zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (Abb. 15 b).

Diskussion

=====

Es ist bekannt, daß die Infusion von Nährstoffen in den Magen oder Dünndarm zu einem raschen Verzehrsrückgang führt (4, 13, 19, 40, 102), während bei Infusion von Nährstoffen in die Blutbahn in vielen Fällen keine oder nur eine geringfügige Verzehrsdepression nachweisbar ist (78, 91, 125). Demnach dürfte die Anwesenheit von Nährstoffen im Magen und Dünndarm Sättigung bewirken. Aufgrund dieses Zusammenhangs könnte die Verweildauer einer Mahlzeit im Magen und Dünndarm den Verzehr mitbestimmen. Für eine direkte Beziehung zwischen dem Verzehr und der Geschwindigkeit des Übertritts von Nährstoffen aus dem Gastrointestinaltrakt in die Blutbahn sprechen zudem mehrere Befunde. So konnte z.B. festgestellt werden, daß bei in der Kälte gehaltenen Ratten sowohl der Verzehr stark erhöht war, als auch die Magenentleerung und die Resorption von Nährstoffen beschleunigt erfolgte (98, 63). Umgekehrt geht die bei der Umstellung von kohlenhydratreicher auf proteinreiche Ernährung auftretende Verzehrsdepression mit einer Verzögerung der Magenentleerung (99) und der Aminosäureresorption (100) einher. Auch bei der nach Umstellung von fettreicher auf kohlenhydratreiche Ernährung zu verzeichnenden, vorübergehenden Verzehrsdepression erfolgt der Übertritt der Nahrungskohlenhydrate aus dem Gastrointestinaltrakt in die Blutbahn verzögert (102).

Es ist daher vorstellbar, daß Veränderungen im Verzehr z.T. auf Änderungen des gastrointestinalen Nährstofftransits beruhen. Die Geschwindigkeit des gastrointestinalen Nährstofftransits, die durch die Magenentleerung, Verdauung und Resorption bestimmt wird, könnte somit auch ein wichtiger Faktor bei der langfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme sein, die der Aufrechterhaltung der Konstanz der Fettdepots und damit des Körpergewichts dient. Diese Arbeitshypothese wurde in der vorliegenden Arbeit experimentell überprüft.

Als Modell diene dabei die nach 8 - 10 tägiger restriktiver Fütterung (5g/Tag) auftretende kompensatorische Hyperphagie. Zunächst soll daher der Verlauf dieser Hyperphagie kurz erläutert werden.

Unmittelbar nach dem Übergang von der Depletions- zur Repletionsperiode war der Verzehr der Versuchstiere gegenüber demjenigen der Kontrolltiere erhöht. Am 2. - 3.Tag der Repletionsperiode ging der Verzehr in allen Versuchen zurück, um danach wieder deutlich anzusteigen. Etwa am 10.Tag der Repletionsperiode hatte sich der Verzehr wieder normalisiert. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich das Körpergewicht der Versuchstiere dem Körpergewicht der Kontrolltiere weitgehend wieder angeglichen. Das Maximum der Hyperphagie war um den 5. Tag der Repletionsperiode zu beobachten.

Aufgrund dieses Verlaufs der kompensatorischen Hyperphagie wurde die Verweildauer von Testmahlzeiten sowohl am 1. als auch am 5. - 6.Tag der Repletionsperiode untersucht.

Die geschilderte kompensatorische Hyperphagie wurde, wenn auch unter anderen Bedingungen, von einigen anderen Autoren ebenfalls beschrieben. So war in den Versuchen von Hamilton (41) der Verzehr von Ratten nach 6 tägigem totalem Fasten am 1.Tag der Repletionsperiode nicht erhöht; er stieg erst anschließend an und erreicht am 3. - 6.Tag der Repletionsperiode das Maximum. Erstreckte sich die Fastenperiode nur auf 2 - 4 Tage, so war bereits am 1.Tag der Repletionsperiode ein erhöhter Verzehr zu registrieren. Scharrer et al. (101) konnten nach einer durch Fütterung einer Leucin-reichen Diät hervorgerufenen starken Verzehrsdepression bei Ratten im Anschluß daran eine kompensatorische Hyperphagie beobachten, die bereits am ersten Tag der Repletionsperiode auftrat und etwa am dritten Tag ihr Maximum erreichte. Der Verlauf der kompensatorischen Hyperphagie scheint demnach von der Dauer der Depletionsperiode abzuhängen. Zusätzlich scheint dabei bedeutsam zu sein, ob und gegebenenfalls wieviel Futter die Tiere während der Depletionsperiode erhalten haben.

Der in unseren Versuchen am zweiten bis dritten Tag der Repletionsperiode zu registrierende Verzehrsrückgang ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß sich der Stoffwechsel auf die erhöhte Nahrungsaufnahme erst einstellen muß. Vielleicht kommt es während dieser Phase zu einer Akkumulation von Metaboliten, insbesondere von Glucose (Hungerdiabetes) (74) im Blut, die unter Umständen eine relative Verzehrsdepression bewirken könnte (35).

Wie unsere Untersuchungen über den gastrointestinalen Transit von Testmahlzeiten zeigen, scheint zwischen der Verweildauer einer kohlenhydratreichen Mahlzeit im Magen und Dünndarm und dem Futterverzehr keine Beziehung in dem Sinne zu bestehen, wie wir sie in unserer Arbeitshypothese angenommen haben. In 5 von insgesamt 6 diesbezüglichen Versuchen ergaben sich nämlich für die Verweildauer einer kohlenhydratreichen Mahlzeit im Gastrointestinaltrakt keine Unterschiede zwischen den Kontrolltieren und den hyperphagen bzw. potentiell hyperphagen (= Tiere, die in der Repletionsperiode nur so viel Futter, wie die Kontrolltiere fraßen, bekamen) Tieren. In diesen Versuchen wurden die entsprechenden Messungen am 5. bis 6. Tag der Repletionsperiode vorgenommen. Worauf die aus der Reihe tanzenden Ergebnisse eines Versuches (= 1. Versuch) zurückzuführen sind, ist unklar. Dabei ist freilich anzumerken, daß auch in diesem Fall der zwischen den Kontrolltieren und den potentiell hyperphagen Tieren gefundene Gruppenunterschied nur schwach signifikant ($p < 0,05$) und damit möglicherweise zufällig war.

Damit dürfte also die kompensatorische Hyperphagie auf keinem beschleunigten Übertritt von Nahrungskohlenhydraten aus dem Gastrointestinaltrakt in die Blutbahn beruhen. Bei den unmittelbar im Anschluss an die Depletionsperiode durchgeführten Versuchen über die Verweildauer von Testmahlzeiten im Magen und Dünndarm ergaben sich nach einer HK-Testmahlzeit bezüglich des Übertritts der Nahrungskohlenhydrate aus dem Gastrointestinaltrakt in die Blutbahn ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen

den Kontrolltieren und den depletierten Tieren. Die Magenentleerung erfolgte sogar bei den depletierten Tieren etwas verzögert. Dementsprechend war die im Dünndarm gefundene ^{14}C -Aktivität bei den depletierten Tieren etwas geringer, so daß sich für die im Magen und Dünndarm 30 Minuten nach Verabreichung der mit ^{14}C -Stärke markierten HK-Testmahlzeit insgesamt verbliebene ^{14}C -Aktivität, wie bereits oben angedeutet, kein Gruppenunterschied ergab.

Auch diese Versuche sprechen somit nicht für einen Zusammenhang zwischen der am ersten Tag nach der Depletionsperiode zu verzeichnenden Hyperphagie und der gastrointestinalen Passage von Nahrungskohlenhydraten. Da nach den Untersuchungen von Geary et al. (35) eine HK-Testmahlzeit den Magen von über mehrere Wochen fettreichen (=HF) vorgefütterten Ratten langsamer verläßt als bei stärkeereich (=HK) vorgefütterten Ratten und da unter diesen Bedingungen bei den HF-Tieren im Vergleich zu den HK-Tieren trotzdem eine ausgeprägte Hyperglykaemie zu beobachten ist, wird die Magenentleerung möglicherweise durch den Blutzuckerspiegel mit reguliert. Für einen derartigen Zusammenhang sprechen auch Befunde von Bulatao und Carlson (17). Nach diesen Befunden bewirkt die intravenöse Infusion von Glucose beim Hund eine Hemmung der Hungerperistaltik des Magens. Aus unseren Ergebnissen geht jedoch hervor, daß eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels die Magenentleerung nach vorausgegangener Verabreichung einer kohlenhydrat- oder fettreichen Testmahlzeit nicht beeinträchtigt. Damit dürfte die nach Verabreichung einer stärkereichen Mahlzeit an HF-Tieren beobachtete verzögerte Magenentleerung nicht auf die Hyperglykaemie zurückzuführen sein.

Es ist daher auch unwahrscheinlich, daß die glucostatische Kontrolle des Verzehrs (73) indirekt über eine Beeinflussung der Magenentleerung durch den Blutglucosespiegel erfolgt.

Ein entsprechender Zusammenhang schien uns möglich, da die Umstellung von Ratten von fettreicher auf kohlenhydratreiche Ernährung sowohl mit einer vorübergehenden Verzehrsdepression als auch mit einer Verzögerung der Magenentleerung und einer Hyperglykaemie einhergeht (35).

Alles in allem haben unsere Befunde also keine Anhaltspunkte für einen kausalen Zusammenhang zwischen der langfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme und der Verweildauer einer kohlenhydratreichen Mahlzeit im Gastrointestinaltrakt ergeben.

Zusammenfassung =====

Da nach zahlreichen Befunden die Anwesenheit von Nährstoffen im Gastrointestinaltrakt mit Sättigung einherzugehen scheint, wurde in der vorliegenden Arbeit geprüft, inwieweit zwischen dem Verzehr und der Verweildauer radioaktiv markierter Testmahlzeiten (^{14}C -Glucose bzw. ^{14}C -Stärke) im Gastrointestinaltrakt ein Zusammenhang besteht. Dazu dienten ad libitum gefütterte Ratten (= Kontrolltiere) sowie Ratten, deren Verzehr in Folge einer vorausgegangenen restriktiven Fütterung (8-10 Tage lang 5g Futter/Tag) vorübergehend erhöht war (=hyperphage Ratten). Außerdem wurden Ratten in die Versuche einbezogen, die nach der vorausgegangenen restriktiven Fütterung nur so viel Futter bekamen, wie die Kontrolltiere fraßen (= potentiell hyperphage Ratten).

In einer weiteren Versuchsserie wurde untersucht, ob die Magenentleerung durch den Blutglucosespiegel beeinflusst wird, da auch dem Blutglucosespiegel eine Rolle beim Zustandekommen von Hunger und Sättigung zugeschrieben worden ist. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- 1) Die Verweildauer von kohlenhydratreichen Testmahlzeiten im Gastrointestinaltrakt war bei den Kontrollratten sowie bei den hyperphagen und den potentiell hyperphagen Ratten in etwa gleich.
- 2) Eine durch Infusion von Glucoselösung in die Schwanzvene hervorgerufene Hyperglykaemie wirkte sich nach Verabreichung kohlenhydratreicher bzw. fettreicher Testmahlzeiten auf die Magenentleerung nicht signifikant aus.

Demnach kann die nach einer vorausgegangenen restriktiven Fütterung auftretende kompensatorische Hyperphagie nicht auf eine beschleunigte Passage von Nährstoffen durch den Gastro-

intestinaltrakt zurückgeführt werden. Außerdem scheint ein hoher Blutglucosespiegel zu keiner Verzögerung der Magenentleerung zu führen.

Abstract

=====

Several reports in the literature suggest that satiety may normally be induced by the presence of nutrients in the gastrointestinal tract. The goal of the present experiments was therefore to investigate the strength of the correlation between food intake and gastrointestinal transit time of radioactively labelled test meals (^{14}C -glucose or ^{14}C -starch).

Three groups of rats were employed in this series of experiments: control rats, which were fed ad libitum, hyperphagic rats, whose food intake was increased in response to a temporary period of food restriction (5g food/day for 8-10 days), and potential hyperphagic rats, which, following a period of restrictive feeding, were pair-fed with the control rats.

In a second series of experiments the effect of blood glucose levels on the rate of stomach emptying was examined, as an influence on hunger and satiety has also been ascribed to blood glucose.

The following results were obtained:

- 1) The gastrointestinal transit time of high carbohydrate test meals was approximately equal in control, hyperphagic and potential hyperphagic rats.
- 2) Hyperglycaemia induced by infusion of glucose solutions in the tail vein had no significant effect on rates of stomach emptying of either high carbohydrate or high fat test meals.

It was concluded that the compensatory hyperphagia occurring in response to a period of restricted food access is not the result of an accelerated passage of nutrients through the gastrointestinal tract. In addition, high blood glucose levels appear not to retard the rate of stomach emptying.

Literaturverzeichnis

=====

1. Adair, R.E., N.E.Miller, D.A. Booth,
Effect of continuous intravenous infusions
of nutritive substances on consummatory be-
havior in rats.
Comm.Behav.Biol. Part A 2, 25-37, (1968)
2. Anand, K.B., R.V. Pillai,
Activity of single neurones in the hypothala-
mic feeding centres: effect of gastric disten-
sion.
J. Physiol. 192, 63-77, (1967)
3. Antin, J., J.Gibbs, J.Holt, R.C. Young, G.P.Smith,
Cholecystokinin elicits the complete behavioral
sequence of satiety in rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 89, 787-789, (1975)
4. Antin, J., J.Gibbs, G.P.Smith,
Intestinal satiety requires pregastric food
stimulation.
Physiol.Behav. 18, 421-425, (1978)
5. Antin, J., J.Gibbs, G.P.Smith
Cholecystokinin interacts with pregastric food
stimulation to elicit satiety in the rat.
Physiol.Behav. 20, 67-70, (1978)
6. Balagura, S., D.V. Coscina,
Influence of gastrointestinal loads on meal-
eating patterns.
J.Comp.Physiol.Psychol. 69, 101-106, (1969)
7. Ball, G.B.,
Vagotomy: effect on electrically elicited eating
and selfstimulation in the lateral hypothalamus.
Science 184, 484-485, (1974)
8. Barker, G.R., G.McL.Cochrane, G.A. Corbett, J.N.Hunt,
S.Kemp Roberts,
Actions of glucose and potassium chloride on
osmoreceptors slowing gastric emptying.
J.Physiol. 237, 183-186, (1974)
9. Bell, R.F.
Regulation of food intake.
Proc.Nutr.Soc. 35, 63-67, (1976)
10. Bernstein, I.L., E.C. Lotter, J.C.Zimmermann,
Cholecystokinin-induced satiety in weanling rats
Physiol.Behav. 17, 541-543, (1976)
11. Bloom, P.B., D.L.Ross, A.J.Stunkard, S.Fox, E.Stellar,
Gastric and duodenal motility, food intake and
hunger measured in man during a 24-hr period.
Am.J.Digest.Dis. 15, 719-725, (1970)

12. Boné, J., O.Brandsborg, M.Brandsborg, N.A.Lovgren,
Gastroduodenostomy in dogs with and without
parietal cell vagotomy.
Digestion 15, 9-17, (1977)
13. Booth, D.A.
Satiety and behavioral caloric compensation
following intragastric glucose loads in the rats
J.Comp.Physiol.Psychol. 78, 412-432, (1972)
14. Box, B.M., G.J.Mogenson,
Alterations in ingestive behaviours after bila-
teral lesions of the amygdala in the rat.
Physiol.Behav. 15, 679-688, (1975)
15. Braude, R., M.J.Newport, J.W.Porter
Artificial rearing of pigs.
Br.J.Nutr. 24, 827-836, (1970)
16. Bray, G.A., T.F.Gallagher,
Suppression of appetite by bile acids.
Lancet I, 1066-1067
17. Bulatao, E., A.J.Carlson,
The relation of blood sugar to the gastric hunger
contractions.
Am.J.Physiol. 59, 107, (1924)
18. Cagan R.H., O.Miller,
Taste of sugars: brief exposure single stimulus
behavioural method.
J.Comp.Physiol.Psych. 87, 47-55, (1974)
19. Campbell, C.S., D.D.Davis,
Peripheral controll of food intake: interaction
between test diet and postingestive chemorecep-
tion.
Physiol.Behav. 12, 377-384, (1974)
20. Campbell, C.S., J.D. Davis,
Licking rate of rats is reduced by intraduodenal
and intraportal glucose infusions.
Physiol.Behav. 12, 357-365, (1974)
21. Cannon, W.B., A.L. Washburn,
An explanation of hunger.
Am.J.Physiol. 29, 441-454, (1912)
22. Chey, W Y., S.Kosay, J.Hendriks, S.H.Lorber,
Effect of secretin on the motor activity of the
stomach and Heidenhain pouch in the dogs.
Am.J.Physiol. 217, 848-852, (1969)
23. Chey, W.Y., S.Hitnant, J.Hendricks, S.H.Lorber
Effect of secretin and cholecystokinin on gastric
emptying and gastric secretion in man.
Gastroenterology 58, 820-827, (1970)
24. Cohn , C., D.Joseph,
Influence of body weight and body fat on appe-
tite of "normal" lean and obese rats.
Yale J.Biol.Med. 34, 598-607, (1962)

25. Davis, J.D., R.J. Gallagher, R.F. Ladove, A.J. Turausky,
Inhibition of food intake by a humoral factor.
J.Comp.Physiol.Psychol. 67, 407-411, (1969)
26. Davis, J.D., M.W. Levine,
A model for the control of ingestion.
Psychol.Rev. 84, 379-412, (1977)
27. Davison, J.S.
Response of single vagal afferent fibers to
mechanical and chemical stimulation of the
gastric and duodenal mucosa in the cat.
Quart.J.Exp.Physiol. 57, 405-416, (1972)
28. Davison, J.S.
The electrophysiology of gastrointestinal
chemoreceptors.
Digestion 7, 312-317, (1972)
29. Deutsch, J.H., W.T. Hardy,
Cholecystokinin produces bait shyness in rats.
Nature 266, 196-198, (1977)
30. Drewett, R.F., K.M. Cordall,
Control of feeding in suckling rats: effects
of glucose and of osmotic stimuli.
Physiol.Behav. 16, 711-717, (1976)
31. Ehmann, G.K., D.J. Albert, J.L. Jamieson,
Injections into the duodenum and the induction
of satiety in the rat.
Canad.J.Physiol./Rev.Canad.Physiol. 25,
148-165, (1971)
32. Elias, E., G.J. Gibson, L.F. Greenwood, J.N. Hunt,
J.H. Tripp
The slowing of gastric emptying by mono-
saccharides and disaccharides in test meals.
J.Physiol. 194, 317-326, (1968)
33. Ernits, T., J.D. Corbit,
Taste as a dipsogenic stimulus.
J.Comp.Physiol.Psychol. 83, 27-31, (1972)
34. Fisher, R.S., W. Lipshutz, S. Cohen,
The hormonal regulation of pyloric sphincter
function.
J.Clin.Invest. 52, 1289-1296, (1973)
35. Geary, N., E. Scharrer, W. Raab, R. Freudlsperger,
Adaptation to high-fat diet and carbohydrate
induced satiety in the rat.
Am.J.Physiol. im Druck
36. Gibbs, J., J.D. Falasco, P.R. McHugh,
Cholecystokinin decreases food intake in
rhesus monkeys.
Am.J.Physiol. 230, 15-18, (1976)
37. Gibbs, J., R.C. Young, G.P. Smith,
Cholecystokinin decreases food intake in rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 84, 488-495, (1973)

38. Glick, Z., D.Thomas, J.Mayer,
Absence of effect of injection of the intestinal
hormones secretin and cholecystokinin-pankreo-
zymin upon feeding behaviour.
Physiol.Behav. 6, 5-8, (1971)
39. Glick, Z., M.Modan,
Control of food intake during continuous injection
into the upper duodenum and the upper ileum of
rats.
Physiol.Psychol. 5, 7-10, (1976)
40. Glick, Z., M.Modan,
Behavioral compensatory responses to continuous
duodenal and upper ileal glucose infusions in
rats.
Physiol.Behav. 19, 703-705 (1977)
41. Hamilton, C.L.
Problems of refeeding after starvation in the
rats.
Ann.N.Y.Sci.Acad. 157, 1004-1016, (1969)
42. Harper, A.E., H.E.Spivey,
Relationship between food intake and osmotic
effect of dietary carbohydrate.
Am.J.Physiol. 193, 483-487, (1958)
43. Hill, R.G., W.W.Ison, W.W.Jones, J.W.Archdeacon,
The small intestine as a factor in regulation
of eating.
Am.J.Physiol. 170, 201-205, (1952)
44. Hoebel, G.B., P.Teitelbaum,
Weight regulation in normal and hypothalamic
hyperphagic rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 61, 189-193, (1966)
45. Holt, J., J.Antin, J.Gibbs, R.C.Young, G.P.Smith,
Cholecystokinin does not produce bait shyness
in rats.
Physiol.Behav. 12, 497-498, (1974)
46. Houpt, K., A.N.Epstein,
Ontogeny of control of food intake in the rat:
gastrointestinal fill and glucoprivation.
Am.J.Physiol. 225, 58-66, (1973)
47. Houpt, K., A.N.Epstein,
Effects of gastric loads and food deprivation
on subsequent food intake in suckling rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 2, 764-772, (1975)
48. Hunt, J.N.
Gastric emptying and secretion in man.
Physiol.Rev. 39, 491-527, (1959)
49. Hunt, J.N., R.Cash, P.Newland,
Energy density of food, gastric emptying, and
obesity.
Lancet II, 905-906, (1975)

50. Hunt, J.N., M.T.Knox
Regulation of gastric emptying.
Handbook of physiology, Sect.6: Alimentary canal,
Vol.IV: Motility (Sect.ed.C.F.CODE). Am.Physiol.
Soc., Washington, D.C., 1917-1936, (1968)
51. Hunt, J.N., I.MacDonald,
The influence of volume on gastric emptying.
J.Physiol. 126, 459-476, (1954)
52. Hunt, J.N., W.R. Spurrell,
The pattern of gastric emptying of the human
stomach.
J.Physiol. 113, 157-168, (1951)
53. Hunt, J.N., D.F.Stubbs,
The Volume and energy content of meals as
determinants of gastric emptying.
J.Physiol. 254, 209-225, (1975)
54. Inoue, S., G.A.Bray,
The effects of subdiaphragmatic vagotomy in rats
with ventromedial hypothalamic obesity.
Endocrinology 100, 108-114, (1977)
55. Janowitz, H.D., J.Grossmann,
Hunger and appetite.
J.Mt.Sinai Hosp. 6, 231-240, (1949)
56. Janowitz, H.D., J.Grossmann,
Effects of variation in nutritive density on
intake of food of dogs and rats.
Am. J.Physiol. 158, 184-193, (1949)
57. Janowitz, H.D., F.Hollander,
The time factor in the adjustment of food
intake to varied caloric requirement in the
dog: a study of the precision of appetite
regulation.
Ann.N.Y.Sci.Acad. 61, 56-67, (1955)
58. Jarmann, S.P.,
Effects of carbohydrates on the feeding
control system in rats.
Thesis, Univ. Sussex (1974)
59. Johannson, C.
Gastric emptying of a composite meal in man.
The influence of glucose.
Scand.J.Gastroent.8, 533-539, (1973)
60. Johannson, C.
Studies of gastrointestinal interactions.
Thesis, Stockholm (1974)
61. Johannson C., K.Ekelund,
Relation between body weight and the gastric
and intestinal handling of an oral caloric load.
Gut 17, 456-462, (1976)

62. Johnson, L.R., I.M. Grossmann,
Intestinal hormones as inhibitors of
gastric secretion.
Gastroenterology 60, 120-139, (1971)
63. Kraly, F.M., E.M. Blass,
Mechanisms for enhanced feeding in the
cold in rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 90, 714-726, (1976)
64. Kulkovsky, P.J., C. Breckenridge, R. Krinsky, S.C. Woods,
Satiety elicited by the c-terminal octa-
peptide of cholecystokinin-pankreozymin
in normal and VHM-lesioned rats.
Behav.Biol. 18, 227-264, (1957)
65. Lane, A., A.C. Ivy, E.K. Ivy,
Vagal gastric secretory nerves in the rat
demonstrated with insulin.
Am.J.Physiol. 191, 262-264, (1957)
66. Laughton, W., P. Sawchenko, R.M. Gold,
Effects of gastric acidity on food intake
in rats.
Physiol.Behav. 18, 991-992, (1977)
67. Lepkovsky, S.,
Role of upper intestine in the regulation
of food intake in parabiotic rats with their
intestines crossed surgically.
Israel. J.Med.Sci. 7, 639-646, (1971)
68. Lepkovsky, S.,
Newer concepts in the regulation of food
intake.
Am.J.Clin.Nutr. 26, 271-284, (1973)
69. Lepkovsky, S., M.K. Dimick, F. Furuta, S. Feldmann,
R. Park,
Stomach and upper intestine of the rat in the
regulation of food intake.
J.Nutr. 105, 1491-1499, (1975)
70. Lepkovsky, S., R. Lyman, D. Fleming, M. Nagumo, M.K. Dimick
Gastrointestinal regulation of water and its
effect on food intake and rate of digestion.
Am.J.Physiol. 188, 327-331, (1957)
71. Liebling, D.S., J.D. Eisner, J. Gibbs, G.P. Smitj,
Intestinal satiety in rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 89, 955-965, (1975)
72. Mallinson, C.N.,
Effects of pancreatic insufficiency and intestinal
lactase deficiency on the gastric emptying of
starch and lactose.
Gut 9, 737, (1968)

73. Mayer, J.,
Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis.
Ann.N.Y.Sci. 63, 15-43, (1955)
74. Mayer, J., M.W.Bates,
Blood glucose and food intake in normal and hypophysectomized,alloxan-treated rats.
Am.J.Physiol. 168, 812-819, (1952)
75. Mayer, J., S.Sudspaneh,
Mechanism of hypothalamic control of gastric contractions in the rat.
Am.J.Physiol.197, 274-280, (1959)
76. Mayer, J., D.W.Thomas,
Regulation of food intake and obesity.
Science 156, 328-337, (1967)
77. McCance, H.,
Food, growth and time.
Lancet II, 767-771, (1962)
78. McCleary, R.A.,
Taste and post-ingestion factors in specific hunger behavior.
J.Comp.Physiol.Psychol. 46, 411-421, (1953)
79. McHugh, P.R.,T.H.Moran,G.N.Barton,
Satiety: a graded behavioral phenomen regulating caloric intake.
Science 190, 167-169, (1975)
80. Miller, N.E.,
Experiments on motivation.
Science 126, 1271-1278, (1957)
81. Mueller, K., S.Hsiao,
Specificity of cholecystokinin satiety effect reduction of food intake but not water intake.
Pharmac. Biochem.Behav. 6, 643-646, (1977)
82. Nicolaidis, S.,
Parenteral alimentation and regulation of energy balance in rat.
Physiol.Behav. 9, 939-940, (1971)
83. Oomura, Y., H.Ooyama,T.Yamamoto, F.Naka,
Reciprocal relationship of the lateral and ventromedial hypothalamus in the regulation of food intake.
Physiol.Behav. 2, 97-115, (1967)
84. Paintal, A.S.,
A study of gastric stretch receptors. Their role in the peripheral menchanism of satiation of hunger and thirst.
J.Physiol. 126, 255-270, (1954)

85. Poulakos, L., T.Kent,
Gastric emptying and small intestinal
propulsions in fed and fasted rats.
Gastroenterology 64, 962-967, (1973)
86. Powley, T.L., C.A.Opsahl,
Ventromedial hypothalamic obesity abolished
by subdiaphragmatic vagotomy.
Am.J.Physiol.226, 25-32, (1974)
87. Puerto, A., J.A.Deutsch,F.Molina,P.Roll,
Rapid rewarding effects of intragastric
injections.
Behav.Biol. 18,123-134, (1976)
88. Purdon, R.A., P.Bass
Gastric and intestinal transit in rats
measured by radioactive test meals.
Gastroenterology 64, 968-976, (1973)
- 89.Quartermain, D.,H.Kissileff,R.Shapiro,N.E.Miller,
Suppression of food intake with intra-
gastric loading: relation to natural
feeding circle.
Science 173, 941-943, (1971)
90. Quigley, J.P.,
The role of the digestive tract in regulating
the ingestion of food.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 63, 1-14, (1955)
91. Rezek, M., Havlicek, D.Novin,
Satiety and hunger induced by small and
large duodenal loads of isotonic glucose.
Am.J.Physiol. 229, 545-548, (1975)
92. Rezek, M.,K.Schneider,D.Novin,
Regulation of food intake after vagotomy,
coeliactomy and a combination of both
procedures.
Physiol.Behav. 15, 517-522, (1975)
93. Ridley, P.T., F.P.Brooks,
Alterations in gastric secretion
following hypothalamic lesions producing
hyperphagia.
Am.J.Physiol. 209, 319-323, (1965)
94. Rolls, E.T.,
Neurophysiology of feeding.
Dahlem Workshop on Appetite and Food
Intake 21-42, (1975)
95. Russek, M.,
Demonstration of the influence of an
hepatic glucosensitive mechanism on food
intake.
Physiol.Behav. 5, 1207-1209, (1970)

96. Russek, M.,
Mechanism controlling feeding behavior.
Neurosciences Research 4, ed.Ehrenpreis
and O.C.Schutzky, New York: Academic
Press 214-282, (1971)
97. Schally, A.V., T.W.Redding,H.W.Lucien,
Inhibition of eating in mice by entero-
gastron.
Science 157, 210, (1967)
98. Scharrer, E.,
Untersuchungen über die kausalen Voraus-
setzungen über den Verzehrsrückgang bei
proteinreicher Ernährung. Ein Beitrag zur
Regulation der Nahrungsaufnahme.
München, Diss.vet.med. (1965)
99. Scharrer, E., H.Zucker,
Untersuchungen über den Verzehrsrückgang
bei proteinreicher Ernährung. 1.Mitt.
Spezifisch-dynamische Wirkung und Schmack-
haftigkeit.
Z.Tierphysiol.Tierernähr.Futtermittel
22, 141-160 (1967)
100. Scharrer, E., H.Zucker
Untersuchungen über den Verzehrsrückgang
bei proteinreicher Ernährung. III. Veränderung
der Aminosäureresorptionsgeschwindigkeit
durch Adaptation an eiweißreiche Ernährung.
Z.Tierphysiol.Tierernähr.Futtermittel.
23, 169-180, (1967/1968)
101. Scharrer, E., C.A.Baile, J.Mayer,
Effect of amino acids and protein on food
intake of hyperphagic and recovered aphagic
rats.
Am.J.Physiol. 281, 400-404, (1970)
102. Scharrer, E., N.Geary, R.Freudlsperger,K.Müller,
H.Zucker
Relationship between stomach emptying and
food intake.
Proc.VIth Int.Conf.Physiol.food fluid intake
Jouy en Josas, (1977)
- 103.Schwartzbaum, J.S., H.P.Ward,
An osmaotic factor in the regulation of
food intake in the rat.
J.Comp.Physiol.Psychol. 51, 555-560,(1958)
104. Shahidullah, M., T.L.Kennedy,T.G.Parks,
The vagus, the duodenal brake, and gastric
emptying.
Gut 16, 331-335, (1975)

105. Sharma, N.K., B.K.Anand,S.Dua,B.Singh,
Role of stomach in regulation of activities
of hypothalamic feeding centres.
Am.J.Physiol. 201, 593-598, (1961)
106. Sharma, N.K., E.S.Nasset,
Electrical activity in mesenteric nerves
after perfusion of gut lumen.
Am.J.Physiol. 202, 725-729, (1962)
107. Sleeth, C.K., E.J.Van Liere,
The effect of environmental temperature
on the emptying time of stomach.
Am.J.Physiol. 118, 272-275, (1936)
108. Smith, G.P., J.Gibbs,R.C.Young,
Cholecystokinin and intestinal satiety
in the rat.
Fed.Proc. 33, 1146-1149, (1974)
109. Smith, G.P., J.Gibbs,
What the gut tells the brain about
feeding behavior.
Dahlem Workshop on Appetite and Food
Intake, 129-139, (1975)
110. Smith, G.P., J.Gibbs,
Cholecystokinin: a putative satiety signal.
Pharmac.Biochem.Behav.3, 135-138, (1975)
111. Snowdon, C.T.,
Motivation, regulation and the control of
meal parameters with oral and intragastric
feeding.
J.Comp.Physiol.Psychol. 69,91-100, (1969)
112. Snowdon, C.T.,
Gastrointestinal sensory and motor control
of food intake.
J.Comp.Physiol.Psychol. 71, 68-76, (1970)
113. Snowdon, C.T.,
Production of satiety with small intra-
duodenal infusions in the rat.
J.Comp.Physiol.Psychol. 88, 231-238, (1975)
114. Snowdon, C.T., N.A.Epstein,
Oral and intragastric feeding in vagotomized
rats.
J.Comp.Physiol.Psychol. 71, 59-67, (1970)
115. Stephens, D.B.
Effects of gastric loadings on the suckling
response and voluntary milk intake in
neonatal piglets.
J.Comp.Physiol.Psychol.88, 797-805, (1975)

116. Stern, J.J., C.A. Cudillo, J. Kruper,
VHM and short-term feeding suppression
by caerulein in male rats.
J.Comp.Physiol.Psychol.90, 484-490, (1976)
117. Stunkard, A.J., B.T. Van Itallie, B.B. Reis,
The mechanism of satiety: effect of glucagon
on gastric hunger contractions in man.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.89, 258-261, (1955)
118. Sturdevant, R.A., H. Goetz,
Cholecystokinin both stimulates and inhibits
human food intake.
Nature 261, 714-716, (1976)
119. Sudsanneh, S., J. Mayer,
Relation of metabolic events to gastric
contractions in the rat.
Am.J.Physiol.197, 269-273, (1959)
120. Szepesi, B., M.G. Epstein,
Effects of severity of caloric restriction
on subsequent compensatory growth.
Nutr.Rep.Int.14, 567-574, (1976)
121. Thomas, J.E.
Mechanics and regulation of gastric emptying.
Physiol.Rev.37, 453-474, (1957)
122. Thomas, J.E., M. Baldwin,
Pathways and mechanism of regulation
of gastric motility.
Handbook of Physiology, Sect.6: Alimentary
cana, Vol.IV: Motility (Sect.ed.C.F.CODE)
Am.Soc.Washington, D.C., 1937-1968
(1968)
123. Thomas, D.W., J. Mayer,
Meal taking and regulation of food intake
by normal and hypothalamic hyperphagic rats.
J.Comp.Physiol.Psychol.66, 642-653, (1968)
124. Trout, D.L., E.S. Conway, J.D. Putney,
Dietary influence on gastric emptying of
carbohydrate versus fat in the rat.
J.Nutr.107, 104-111, (1977)
125. Vanderweele, D.A., D. Novin, M. Rezek, J.D. Sanderson,
Duodenal or hepatic portal glucose infusions:
evidence for duodenally based satiety.
Physiol.Behav.12, 467-473, (1974)
126. Walike, B.C., H.A. Jordan, E. Stellar,
Preloading and the regulation of food
intake in man.
J.Comp.Physiol.Psychol.68, 327-333, (1969)

127. Way, L.W.,
Effect of cholecystokinin and caerulein on
gastric secretion in cats.
Gastroenterology 60, 560-566, (1971)
128. Weisbrodt, N.W., J.N. Wiley, B.F. Overholt, P. Bass,
A relation between gastroduodenal muscle
contractions and gastric emptying.
Gut, 10, 543-548, (1969)
129. Yin, T.H., C.T. Tsai,
Effects of glucose on feeding in relation
to routes of entry in rats.
J.Comp.Physiol. Psychol. 85, 258-264. (1973)
130. Young, R.C., J. Gibbs, J. Antin, J. Holt, G.P. Smith,
Absence of satiety during sham-feeding in
the rat.
J.Comp.Physiol. Psychol. 87, 795-800, (1974)

Lebenslauf
=====

26.11.1951	geboren in München Vater: Heinz Güttler, Kaufmann Mutter: Marianne Güttler, geb. Milbach, kaufmännische Leiterin
1958 - 1962	Volksschule in München
1962 - 1971	Max-Josef-Stift München
1971	Abitur
1971 - 1976	Studium der Tiermedizin in München
16.10.1975	Eheschließung mit Werner Baier, Dipl. Ing.
16.12.1976	Bestallung als Tierarzt
15. 9.1978	Geburt von Tochter Silvia

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.
Dr. Erwin Scharrer für die Überlassung
des Themas, für seine jederzeit gewähr-
te freundliche Unterstützung und für
die zahlreichen Anregungen bei der Durch-
führung meiner Untersuchungen.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche
Forschungsgemeinschaft DFG unterstützt.

